

Tea Vojta

Uporaba benzodiazepina u trudnoći i dojenju s naglaskom na toksični učinak na dijete

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Analitička toksikologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Irene Žuntar.

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ireni Žuntar na ukazanom povjerenju i podršci.

Zahvaljujem obitelji na velikoj podršci, strpljenju i ljubavi svih ovih godina, mojem voljenom Marku koji je uvijek bio tu, mojim prijateljima i svima ostalima koji su me motivirali. Hvala vam!

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. LIJEKOVI U TRUDNOĆI.....	1
1.1.1. Farmakokinetika lijekova u trudnoći	2
1.1.2. Teratogeni učinci lijekova	5
1.2. LIJEKOVI U LAKTACIJI	8
1.2.1. Klasifikacija lijekova za primjenu u dojenju	8
1.2.2. Karakteristike lijekova.....	9
1.2.3. Omjer koncentracije lijeka u mlijeku i plazmi (M/P)	11
1.2.4. Količina lijeka u mlijeku i relativna doza za dojenče.....	12
1.2.5. Sigurnost lijekova za vrijeme dojenja	13
1.3. BENZODIAZEPINI	14
1.3.1. Farmakokinetika	15
1.3.2. Mehanizam djelovanja.....	16
1.3.3. Karakteristike	17
1.3.4. Uporaba u trudnoći i dojenju.....	19
2. OBRAZLOŽENJE TEME	20
3. MATERIJALI I METODE	21
4. REZULTATI I RASPRAVA	22
4.1. ALPRAZOLAM (ATK oznaka: N05BA12	22
4.2.BROMAZEPAM (ATK oznaka: N05BA08)	24
4.3. DIAZEPAM (ATK oznaka: N05BA01 i N03AE, N05BA za Diazepam Desitin)	26
4.4. FLURAZEPAM (ATK oznaka: N05CD01).....	29
4.5. KLONAZEPAM (ATK oznaka: N03AE01)	30
4.6. LORAZEPAM (ATK oznaka: N05BA06)	32
4.7. MIDAZOLAM (ATK oznaka: N05CD08)	34
4.8. NITRAZEPAM (ATK oznaka: N05CD02).....	36
4.9. OKSAZEPAM (ATK oznaka: N05BA04)	38
4.10. REZULTATI ISTRAŽIVANJA ZA SKUPINU BENZODIAZEPINA I NJIHOVU UPOTREBU U TRUDNOĆI I DOJENJU	39
5. ZAKLJUČAK	44
6. LITERATURA.....	45
7. SAŽETAK/SUMMARY	53
SUMMARY	54

1. UVOD

1.1. LIJEKOVI U TRUDNOĆI

Na području kliničke farmakologije trudnoće vrlo je malo pravih, kontroliranih kliničko-farmakoloških istraživanja zbog etičkih razloga. Kako trudnice ne mogu sudjelovati u kliničkim ispitivanjima, većina podataka o bezopasnosti lijekova u trudnoći potječe iz ne posve pouzdanih studija na gravidnim životinjama i nenadziranih istraživanja na ljudima, a budući da potrošnja lijekova u trudnoći raste, racionalna farmakoterapija nameće se kao imperativ.

Preporuke su da se tijekom trudnoće ne uzimaju nikakvi lijekovi, osim u slučaju ugroženosti zdravlja trudnice ili ploda, ali isključivo na osnovi procjene koristi i rizika za majku i plod, te na temelju informiranog pristanka majke (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013). Pri tome treba voditi računa i o tome da primjena teratogenih lijekova kao što je na primjer izotretinoin zahtijeva obavezno planiranje trudnoće (www.halmed.hr). U stanjima kada je život majke ugrožen, današnji stav medicine je da se prvenstveno spašava život majke, bez obzira na to kako će medicinski zahvat utjecati na plod. Pri izboru lijeka treba birati lijekove koji su do sada često u trudnoći propisivani i za koje se pokazalo da su neškodljivi. Takvim je lijekovima potrebno dati prednost pred novim i/ili neispitanim lijekovima, a uvijek treba primjenjivati najmanju učinkovitu dozu. Farmakoterapijski nihilizam za vrijeme trudnoće nije opravdan no ipak, nepotrebno propisivanje lijekova za trivijalne indikacije može biti itekako opasno. Samoliječenje kod trudnica i dojilja može predstavljati veliki problem budući da i sami analgetici kao što je na primjer acetilsalicilna kiselina (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013), može ostaviti posljedice na dijete kao što je rizik od Reyeva sindroma kod dojenčeta ili zatvaranje fetusnog ductusa arteriosusa in utero te eventualno perzistentnu pulmonarnu hipertenziju u novorođenčeta (www.halmed.hr). Zato treba upozoriti da ne uzimaju lijekove koji se izdaju bez recepta, dakle pri samoliječenju i bez prethodne konzultacije s liječnikom ili ljekarnikom. Kod prosudbe koristi i rizika primjene nekog lijeka, što je osobito važno kod kronične terapije (npr. hipertenzija, dijabetes, astma, epilepsija) treba uzeti u obzir kliničko stanje bolesti, fazu trudnoće te poznate činjenice o djelovanju lijeka na trudnoću. Postoji niz lijekova koji su dokazano štetni za plod, ali ih mnoge smjernice uključuju u liječenje trudnica, stoga takve situacije mogu dovoditi u nedoumicu zdravstvene stručnjake, a pojačati nesigurnost i strah kod pacijentica. Dakako, to je posebno važno kod rizičnih trudnoća koje

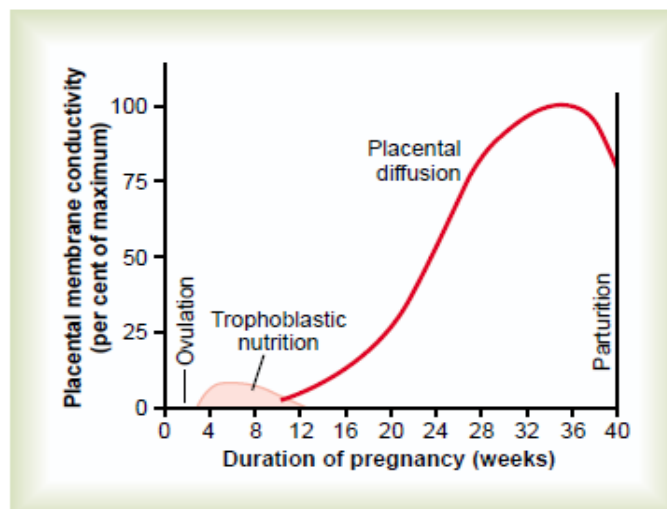
valja brižljivo pratiti cijeli tim liječnika specijalista, ginekologa, psihijatra i neonatologa (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013).

1.1.1. Farmakokinetika lijekova u trudnoći

Trudnice su osjetljiva skupina pacijenata kod kojih je fiziološko okruženje ono u kojem temeljni farmakološki principi funkcioniraju drugačije. U trudnoći žensko tijelo zahvaćaju brojne promjene od kojih mnoge mogu utjecati na farmakokinetiku lijekova (Koren i sur. 2011). Treba voditi računa o usporenom pražnjenju želuca što može utjecati na apsorpciju peroralno uzetog lijeka. Usporena peristaltika tankog crijeva može imati utjecaj na resorpciju. Primjena pripravaka željeza i antacida u trudnoći je često potrebna zbog konstipacije, a može promijeniti proces resorpcije mnogih lijekova koji se daju istodobno. Na distribuciju lijeka u organizmu, osim njegove topljivosti u lipidima, utječe i volumen plazme koji je kod trudnica povećan za oko 30%. Time je postignuta manja koncentracija lijeka u plazmi i istodobno je usporeno njegovo izlučivanje. Drugi činitelj koji utječe na raspodjelu lijeka je smanjena ukupna količina proteina plazme, što povećava stopu slobodnog (nevezanog), farmakološki aktivnog lijeka. Premda je metabolizam lijekova u jetri trudnice ubrzan, ipak se čini da to nije od velikog praktičnog značenja za farmakokinetiku lijekova, kao što to nije ni metabolizam u placenti fetusa. Glomerularna filtracija se povećava za 100%. O svim navedenim razlikama valja voditi računa kod lijekova male terapijske širine kao što je na primjer digoksin, dok za ostale lijekove to i nije od velike praktične važnosti (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013).

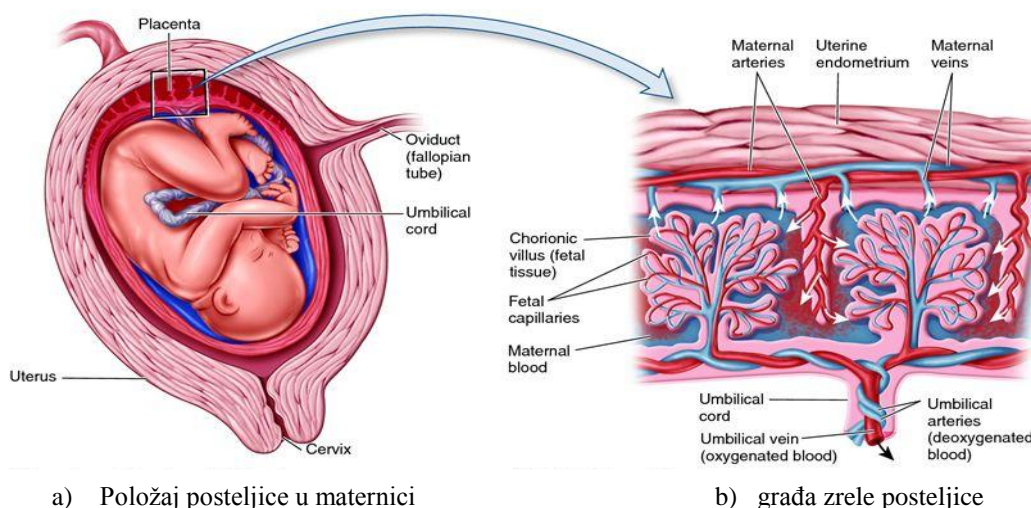
Posteljica (placenta) je organ koji se razvija tijekom trudnoće i preko kojeg organizam majke komunicira s organizmom ploda. Posteljica predstavlja svojevrsni filtar, barijeru koja štiti plod od lijekova i drugih stranih tvari koje mogu dospjeti u krvotok majke te kao selektivna barijera ne radi idealno. Ona predstavlja jedinstveni membranski sustav živog organizma čija je glavna zadaća difuzija kisika i hranjivih tvari iz majčine krvi u krv fetusa te difuzija ekskrecijskih proizvoda iz fetusa u majku, ali koji u ranoj trudnoći, tijekom prvih 12 tjedana, nije razvijen (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013). Najveći dio prehrane u ranoj fazi osigurava trofoblast (stanice trofoblasta se razvijaju na površini blastociste i omogućavaju implantaciju u endometrij, kad završi implantacija, stanice trofoblasta i druge okolne stanice naglo bujaju pa tvore posteljicu i različite membrane koje nastaju u trudnoći) probavljanjem i apsorpcijom hranjivih tvari iz decidue endometrija (čini ju ukupna stanična masa decidualnih stanica bogatih glikogenom, proteinima, masti, mineralima potrebnih za razvoj ploda, a nastalih pod utjecajem lučenja progesterona u drugom dijelu ciklusa i nakon implantacije),

dok se praktično sva prehrana u kasnijoj fazi ostvaruje difuzijom kroz posteljicu membranu (Guyton i Hall, 2006).



Slika 1. Prehrana fetusa (Guyton i Hall, 2006).

Građa zrele posteljice prikazana je na slici 2 gdje valja uočiti kako krv fetusa kroz dvije pupčane arterije teče u kapilare resica, te se kroz plućnu venu vraća u fetus. Istodobno, majčina krv teče iz materničnih arterija u široke majčine sinuse koji okružuju resice, a potom u majčine maternične vene. Pasivna difuzija je glavni način prijenosa tvari kroz placentu (Guyton i Hall, 2006).



a) Položaj posteljice u maternici

b) građa zrele posteljice

Slika 2. Građa zrele posteljice. fetal capillaries-fetalne kapilare, maternal blood-majčina krv, umbilical vein (oxygenated blood)-pupčana vena (oksigenirana krv), umbilical arteries (deoxygenated blood) pupčane arterije (deoksigenirana krv), (<http://biology-forums.com/index.php?action=gallery;sa=view;id=1263>).

Prolaskom kroz posteljicu, mnogi lijekovi izlažu embrio i fetus farmakološkim i potencijalnim teratogenim učincima. Ključni čimbenici odgovorni za prolazak lijeka kroz placentu i njegov utjecaj na fetus su slijedeći: (1) fizikalno-kemijska svojstva lijeka; (2) stopa prolaska lijeka i količina koja dođe do fetusa; (3) vrijeme trajanja izloženosti lijeku; (4) značajke distribucije lijeka u fetalna tkiva; (5) stupanj razvoja posteljice i fetusa u vrijeme izloženosti lijeku i (6) učinak kombinacija lijekova (Koren i sur. 2011).

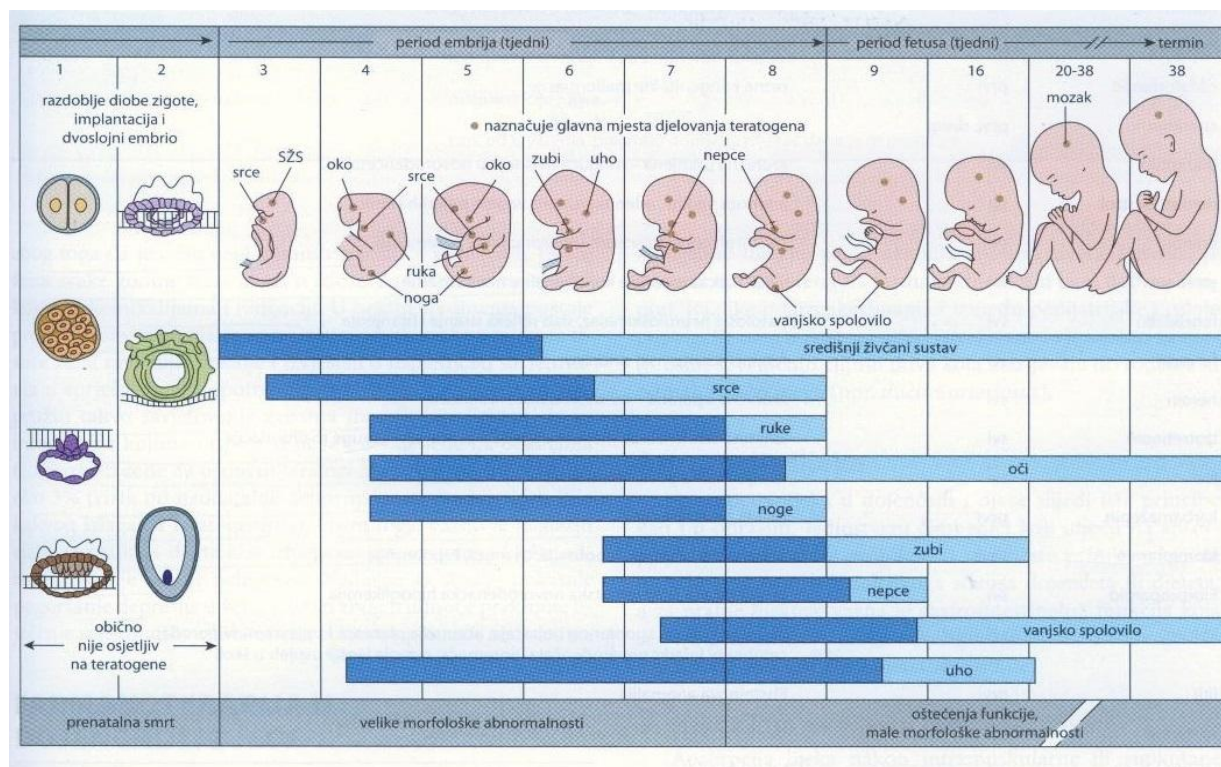
Kao što vrijedi i za ostale biološke membrane, prolazak lijeka kroz posteljicu ovisi o stupnju ionizacije i topljivosti u lipidima. Lipofilni i oni neionizirani lijekovi lakše prolaze kroz posteljicu u fetalnu cirkulaciju. Primjer za to je tiopental, lijek koji se često rabi pri carskom rezu i koji zbog svoje lipofilnosti gotovo trenutno prolazi posteljičnu barijeru i može uzrokovati apneju ili sedaciju u novorođenčeta, dok visokoionizirani suksinilkolin ili tubokurarin upotrijebljeni u iste svrhe, posteljicu prolaze sporo i u fetusa postižu niske koncentracije. Naravno, nepropusnost posteljice za polarne molekule je relativna. I polarne će molekule u znatnoj mjeri proći kroz posteljicu ako se postigne dovoljno visok koncentracijski gradijent (majka – fetus). Molekulska masa (M_r) je također jedan od čimbenika koji utječe na brzinu i opseg lijeka prošlog kroz posteljicu. Lijekovi s M_r u rasponu od 250-500 prolaze lako, ovisno o topljivosti u lipidima i stupnju ionizacije; oni s M_r 500-1000 teže, a oni s $M_r > 1000$ vrlo malo prolaze posteljicu. Značajan klinički primjer za to je uporaba heparina koji s obzirom na veličinu i polarnost molekule ne može proći posteljicu i može se sigurno rabiti u trudnoći, za razliku od teratogenog varfarina. Uz to treba napomenuti da su tijekom posljednjeg desetljeća u posteljici identificirani mnogi transportni sustavi s definiranom ulogom u prijenosu lijekova i učinku na fetus. Nadalje, udio vezanja lijekova na proteine plazme, a posebno na albumine, također može utjecati na brzinu i opseg prolaska lijeka kroz posteljicu. Međutim, lijek se neće znatnije vezati za proteine ako je liposolubiln. Prijenos liposolubilnih lijekova i brzina uspostave odnosno gubitka ravnotežnih koncentracija na dvjema stranama membrane, majčinoj i fetalnoj, upravo proporcionalno ovise o protoku krvi kroz posteljicu. Uzrok je činjenica da visoko liposolubilni lijekovi difundiraju kroz placentu toliko brzo da im brzina uspostave odnosno gubitka ravnotežnog stanja zapravo ne ovisi o koncentraciji nevezanog lijeka. Ionizirani lijekovi i oni slabo liposolubilni membrane prolaze sporo, pa viši stupanj vezanja za proteine plazme umanjuje i opseg prelaska membrane. Postoji i razlika u stupnju vezanja za proteine plazme kod majke i kod fetusa. Afinitet majčinih proteina za lijekove općenito je viši od fetalnog.

Postoje dva mehanizma koja fetusu pomažu u zaštiti od lijekova iz majčina krvotoka. Prvo, posteljica osim što ima ulogu polupropusne membrane, ona je i mjesto metabolizma za neke lijekove koji kroz nju prolaze. Tu se odvija nekoliko oksidativnih reakcija: hidroksilacija, N-dealkilacija, demetilacija. Ipak, metabolička sposobnost posteljice može stvoriti i štetne metabolite i povećati toksičnost nekih tvari. Drugi je mehanizam slijedeći: lijekovi koji prođu posteljicu ulaze putem pupčane vene u fetalni krvotok. 40-60% protoka krvi kroz pupčanu venu uđe u fetalna jetra gdje se lijek dijelom može metabolizirati prije ulaska u sistemsku cirkulaciju, dok ih ostatak zaobilazi te izravno ulazi u sistemsku cirkulaciju. Veliki udio lijeka iz pupčane arterije (vraća se u posteljicu) može putem posteljice biti ponovo preusmjeren u pupčanu venu pa u jetra. No, ne smijemo zaboraviti kako metaboliti nekih lijekova mogu biti aktivniji od ishodne tvari i mogu štetno djelovati na fetus (Koren i sur. 2011).

1.1.2. Teratogeni učinci lijekova

"Teratogeneza je opisana kao strukturalni ili funkcionalni (npr. moždane funkcije) poremećaj razvoja fetalnih organa, a može se očitovati kao poremećaj u rastu ili smrt fetusa, karcinogeneza, te veće (*major*) ili manje (*minor*) malformacije" (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013).

Mehanizmi kojim različite tvari ostvaruju teratogeni učinak nisu u potpunosti razjašnjeni i vjerojatno su višestruki. Primjerice, moguć je izravan učinak na tkivo majke sa sekundarnim ili posrednim učinkom na fetalno tkivo, moguća je interferencija s prijenosom kisika ili hranjivih tvari kroz posteljicu i tako utjecaj na fetalna tkiva brzog metabolizma i naposljetku, moguć je izravan utjecaj na proces diferencijacije tkiva (Koren i sur., 2011). Ukupna oštećenja ploda ovise o razdoblju trajanja trudnoće, dužini terapije i o dozi tvari odnosno lijeka (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013). Učinak lijeka na fetus uvelike je određen fetalnom dobi u vrijeme izlaganja, tako lijekovi primijenjeni prije 20 dana nakon oplodnje mogu imati takozvani učinak "sve ili ništa", što znači ili ubijajući embrij ili mu uopće ne šteteći. Lijekovi koji dosegnu embrij koji je u razdoblju organogeneze mogu dovesti do pobačaja, subletalnog makroskopskog oštećenja građe ili prikrivene embriopatije (trajnog neupadljivog metaboličkog ili funkcionalnog oštećenja koje se može očitovati kasnije tokom života), a neki ni ne moraju imati mjerljivi učinak. Za lijekove primijenjene nakon organogeneze, u drugom i trećem tromjesečju, malo je vjerojatno da će biti teratogeni, ali mogu utjecati na rast i funkciju normalno oblikovanih organa i tkiva (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013).



Slika 3. Shematski prikaz kritičnih razdoblja razvoja u ljudi (Koren i sur., 2011).

Jednokratna intrauterina izloženost lijeku može ostaviti posljedice na fetus koji u vrijeme izloženosti prolazi vrlo brzi razvoj. S druge strane, kontinuirano izlaganje teratogenu može imati kumulativni učinak ili može utjecati na više organa koji prolaze kroz različite faze razvoja. Primjer za to je kronična uporaba velikih količina etanola tokom trudnoće, posebno u prvom i drugom tromjesečju. Posljedica je fetalni alkoholni sindrom u kojem mogu biti zahvaćeni središnji živčani sustav te rast i razvoj lica. Primjer lijeka koji nakon vrlo kratke izloženosti ostavlja posljedice na udovima ploda je talidomid, uzročnik velike katastrofe početkom 60-tih godina 20. stoljeća koja je potresla svijet (Koren i sur., 2011). Rizik od talidomidske fokomelije – poremećaj u razvoju, nedostatak proksimalnih dijelova okrajina pa su šake i stopala pričvršćena neposredno uz trup (Padovan, ur. 2006), aktualan je od četvrtog do sedmog tjedna gestacije jer se u tom razdoblju razvijaju udovi (Koren i sur., 2011). Nakon spomenute katastrofe osnovan je program praćenja nuspojava Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *World Health Organization*) kojeg vodi kolaborativni centar WHO pod nazivom Uppsala Monitoring Centre (UMC) u Švedskoj. Članice programa sudjeluju u praćenju sigurnosti primjene lijekova i cjepiva u svijetu, koja se u Hrvatskoj prati još od 1974., a članica je programa od 1978. godine (www.halmed.hr).

U svijetu postoje različite kategorije i podjele lijekova prema učinku na plod, no svakako je najpoznatija ona koju propisuje *Američka agencija za hranu i lijekove, Food and Drug Administration (FDA)* (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013).

Tablica 1. Kategorija rizika teratogenosti (prema FDA) (Koren i sur., 2011).

Kategorija	Opis
A	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus u prvome trimestru (i nema dokaza rizika u kasnijim trimestrima), mogućnost fetalnog oštećenja čini se neznatna.
B	Reproduktivne studije na životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali ne postoje kontrolirane studije u trudnica ili su reproduktivne studije na životinjama pokazale štetan učinak (drugi, osim smanjenja fertilnosti) koji nije potvrđen u kontroliranim studijama u žena tijekom prvoga trimestra (i nema dokaza rizika u kasnijim trimestrima).
C	Studije na životinjama pokazale su štetni učinak na fetus (teratogeni ili embriotoksični ili drugi), ali nema kontroliranih studija u žena ili studije u žena i životinja nisu dostupne. Lijek treba dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.
D	Postoje pozitivni dokazi humanoga fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka u trudnice može biti prihvatljiva usprkos riziku (npr. ako je lijek potreban u za život opasnim situacijama ili za teške bolesti za koje se sigurniji lijek ne može uporabiti ili je neučinkovit).
X	Studije na životinjama ili ljudima pokazale su fetalne poremećaje ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen na temelju iskustva u ljudi ili oboje. Rizik od uporabe lijeka u trudnica jasno nadmašuje bilo koju moguću korist od primjene. Lijek je kontraindiciran u trudnica ili žena generativne dobi.

FDA se koristi široko prihvaćenim sustavom za određivanje teratogenog potencijala kako bi pokušala kvantificirati teratogeni rizik. Sustav sadrži 5 kategorija, od A - siguran za primjenu (lijeak kakvog zapravo nema jer provoditi istraživanja na trudnicama nije etično), do X – potvrđen humani teratogeni rizik (slika 4), a okarakteriziran je kao nedovoljno točan i nesiguran. Naime, neki su lijekovi okarakterizirani kao "X" unatoč opsežnim istraživanjima o sigurnosti primjene, a većina je pak benzodiazepina označena kao "D" ili "X" unatoč nedostatku pozitivnih dokaza fetalnog rizika (Koren i sur, 2011). Zbog navedenog je FDA u postupku mijenjanja tog sustava za opisne tvrdnje koje bi sadržavale sažetak dokaza o fetalnom riziku i sigurnosti primjene o svakom lijeku (www.fda.gov). Neke zemlje poput Australije imaju drukčije podjele. Unutar "B" kategorije imaju tri potkategorije (B1, B2, B3), C, D, X. Tu je i Njemačka koja razlikuje 11 kategorija. U Hrvatskoj kao ni u Velikoj Britaniji kategorizacija ne postoji, već je primjena lijekova u trudnoći navedena opisno prilikom

registracije u *Sažetku opisa svojstava lijeka* (SPC). Valja imati na umu da opća kategorizacija ne odgovara uvijek kliničkim smjernicama (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013).

1.2. LIJEKOVI U LAKTACIJI

"Laktacija je proces stvaranja mlijeka u dojčkama, dok je dojenje proces hranjenja djeteta mlijekom" (Barbarić i Zubović, 2013). Dojenje predstavlja komunikaciju majke i djeteta, donosi prehrambenu, imunološku, emocionalnu, ekonomsku i društvenu korist te je zasigurno idealna hrana za novorođenče. WHO poziva Vlade država na usvajanje različitih međunarodnih pravilnika kojima se nastoji zaštititi dojenje kao najbolji način prehrane djeteta u svim državama svijeta. Unatoč tome, generacije djece bivaju hranjene raznim supstytutima dok se usporedo provodi sve veća uporaba lijekova u trudnoći i dojenju (Barbarić i Zubović, 2013). Važno je naglasiti da je uočena povezanost različitih vrsta umjetne dječje hrane, u svim socioekonomskim skupinama, s većim poboljšavanjem i smrtnošću. Takav podatak, zajedno s isticanjem važnosti dojenja, doprinosi značajnijem pomaku u postotku žena koje doje u industrijski razvijenim zemljama, dok je u zemljama u razvoju taj postotak ionako visok. Ipak, sve veća uporaba lijekova dovodi do smanjenja broja dojene djece zbog sveprisutne premise da dojenje i lijekovi ne idu zajedno. Nažalost, i liječnici i preporuke na uputama o lijeku da se lijek ne preporuča tijekom dojenja, tome doprinose (Barbarić i Zubović, 2013; Koren i sur., 2011). Upravo te preporuke i tvrdnje često ne dolaze od utvrđenih neželjenih učinaka, već od nedostatka studija koje bi potvrdile sigurnost (Barbarić i Zubović, 2013).

1.2.1. Klasifikacija lijekova za primjenu u dojenju

Većina podataka koje imamo dolaze od pojedinačnih slučajeva ili analiza različitih studija. Postoje i baze podataka kao što je LactMed (engl. *Drugs and Lactation Database*) pri *United States National Library of Medicine* koja zadrži prikupljene podatke iz znanstvene literature i informacije o lijekovima i ostalim ksenobioticima koje majke uzimaju zbog terapije ili su im izložene, te učincima na dojenče i samu laktaciju uz preporuku za drugi lijek ako je to moguće (Barbarić i Zubović, 2013).

FDA preporučuje klasifikaciju lijekova prema dostupnim podacima na slijedeći način:

Tablica 2. Klasifikacija lijekova za primjenu u dojenju (Barbarić i Zubović, 2013)

KATEGORIJA	UPORABA TIJEKOM DOJENJA
L1 najsigurniji	Bez rizika u kontroliranim pokusima (npr. inzulin, heparin)
L2 sigurni	Podaci dobiveni na malom broju žena (npr. nitrofurantoin, cefalosporini)
L3 umjereno sigurni	Nisu proučavani ili je minimalni rizik pokazan u ispitivanjima (antihistaminici 1. gen.)
L4 rizični	Dokazani neželjeni učinci, uporabu razmotriti samo ako je život majke ugrožen, prekid dojenja (npr. litij)
L5 kontraindicirani	Značajan dokumentirani rizik, npr. antineoplastici i radioaktivni lijekovi (Grdinić i Grundler Bencarić, 2013).

1.2.2. Karakteristike lijekova

Tablica 3. Čimbenici koji utječu na sigurnost primjene lijeka tijekom laktacije (Barbarić i Zubović, 2013)

	ČIMBENICI
Majčino mlijeko	Sastav mlijeka (koncentracija lipida i proteina)
Majka	Izlučivanje (bubrezi, jetra); Doza i vrijeme primjene lijeka; Način primjene (peroralno, parenteralno)
Dojenče	Dob; Apsorpcija lijeka; Izlučivanje (bubrezi, jetra); Volumen mlijeka; Sigurnost lijeka za dojenče
Lijek	pKa; topljivost u vodi i lipidima; veličina molekule; oralna bioraspoloživost; toksičnost; utjecaj na stvaranje mlijeka; lijekovi s kratkim i dugim djelovanjem

Mlijeko se od krvi razlikuje u nižem pH, manjim puferskim kapacitetom i većim sadržajem masti. Profil lijeka koji će se u većoj količini naći u mlijeku je lijek male molekulske mase (<500), lipofilniji, koji se manje veže za proteine plazme, ima duže poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) i koji je slaba baza (u plazmi će biti manje ioniziran, dok je u mlijeku, pri nižem pH, frakcija ioniziranog lijeka veća i tu ostaje "zarobljena"), zato su za primjenu pogodniji lijekovi s nižim pKa vrijednostima. Lijekovi koji se primjenjuju oralno i parenteralno u mlijeku se mogu naći u većim koncentracijama od onih lokalno primijenjenih (kreme, masti, kapi za oko, sprejevi za nos, vaginalete, inhalacijski osim općih anestetika i sl). Odlučujući čimbenik za prijenos lijeka tijekom dojenja je njegova topljivost u lipidima, a glavni mehanizam prolaska kroz lipidne membrane je pasivna difuzija zbog čega lijek uvijek slijedi gradijent od visoke koncentracije nevezanog lijeka prema nižoj. Samo se pojedini lijekovi služe aktivnim transportom. Alveolarni i epitelni sloj u dojka predstavlja lipidnu barijeru koja je najpropusnija u prvih nekoliko dana tokom stvaranja kolostruma. Tada je između alveolarnih stanica veliki međustanični prostor (koji se pod utjecajem prolaktina zatvara do kraja prvog tjedna) što omogućava da tvari s majčine strane (limfociti, imunoglobulini, lijekovi) lakše prolaze u mlijeko kroz lipidne barijere. Isto je tako veći prelazak lijekova u kolostrum nego u zrelo mlijeko jer kolostrum sadrži više proteina, a manje masti (Barbarić i Zubović, 2013; Russell i sur., 2012). Treba napomenuti da je majčino mlijeko odjeljak koji je u dinamičnoj ravnoteži s majčinom plazmom te da se tu tvari ne pohranjuju. Nadalje, svaki lijek koji se nađe u mlijeku ne mora se naći i u krvi djeteta. Da bi se tu našao, lijek se prvo mora apsorbirati iz gastrointestinalnog trakta (GIT-a) djeteta. Dok se neki lijekovi ponovno apsorbiraju već u alveolarnim stanicama dojke, neki vezani za proteine mlijeka nerazgrađeni prolaze GIT djeteta, neki se zbog veličine ograničeno apsorbiraju, a neki kao proteinski (inzulin) se razgrađuju i/ili inaktiviraju (Barbarić i Zubović, 2013). Kod djece starije od 2-3 mjeseca neki se lijekovi metaboliziraju u jetri prije nego uđu u sistemska cirkulaciju. To se kod novorođenčadi i nedonoščadi događa u manjoj mjeri zbog slabije razvijenih funkcija jetre. Odgođeno gastrično pražnjenje, smanjeno vezanje za proteine plazme, veliki udio vode u organizmu te ograničena funkcija bubrega i jetre doprinose povećanom riziku od neželjenih i štetnih učinaka na novorođenčad i nedonoščad. Na kraju, lijek treba doći do mjesta djelovanja u stanici i to u dovoljnoj mjeri za postizanje farmakološkog učinka (Barbarić i Zubović, 2013; Russell i sur. 2012).

Visoka koncentracija lijeka u krvi majke znači i visoku koncentraciju u njenom mlijeku pa je upravo zato važno poznavati vrijeme postizanja vršne koncentracije lijeka u krvi

majke. To može pomoći u prilagodbi vremena uzimanja lijeka s vremenom dojenja. Nakon vremena od pet $t_{1/2}$ smatra se da je lijek uklonjen iz krvi majke, a time i iz mlijeka (Barbarić i Zubović, 2013). Lijekovi s dugim $t_{1/2}$ i oni koji se metaboliziraju u aktivne metabolite mogu produžiti izloženost djeteta lijeku i dovesti do akumulacije lijeka u organizmu, a primjer za to mogu biti neki benzodiazepini (Russell i sur., 2012).

Volumen raspodjele (V_d) je farmakokinetički parametar koji povezuje količinu lijeka u tijelu s koncentracijom lijeka u krvi ili plazmi. Lijekovi koji imaju veliki V_d ne prolaze u mlijeko u tolikoj mjeri kao oni s malim V_d (Barbarić i Zubović, 2012; Holford, 2011).

Oralna bioraspoloživost je pokazatelj sposobnosti lijeka da dospije u sistemsku cirkulaciju nakon što se uzme oralno. Oni lijekovi sa slabijom oralnom bioraspoloživosti su pogodniji za uporabu u trudnoći (Russell i sur., 2012).

Postoje posebne situacije u kojima genetski faktori mogu utjecati na rizik od štetnih i neželjenih učinaka. Primjer uporabe kodeina u majke koja je bila ultra-brzi metabolizator (genetski polimorfizam na enzimu CYP 2D6) i koja je dovela do smrtonosnog trovanja morfinom 13 dana starog dojenčeta, dokazuje važnost poznavanja genetskih polimorfizama u metabolizmu lijekova jer oni mogu u značajnoj mjeri utjecati na reakciju organizma na primijenjeni lijek i kod majke i kod dojenčeta (Barbarić i Zubović, 2013). U zapadnoj Europi je ukupni postotak ultra-brzih metabolizatora 5,4%, a veći postotak je zapažen u populaciji sjeverne Afrike i srednjeg Istoka (Russell i sur., 2012).

1.2.3. Omjer koncentracije lijeka u mlijeku i plazmi (M/P)

Za određivanje količine lijeka u mlijeku predloženo je nekoliko metoda, a upravo je omjer koncentracije lijeka u mlijeku i plazmi u isto vrijeme često korišten kao mjera udjela lijeka u mlijeku. Točnost ove vrijednosti je veća ako se temelji na površini ispod krivulje, AUC (engl. *area under the curve*) u ovisnosti koncentracije lijeka u mlijeku i plazmi majke o vremenu. Vrijednost manja od 1 daje prednost distribuciji lijeka u plazmi dok ona veća od 1 daje prednost distribuciji u mlijeku. Često je mišljenje da lijekovi s visokim omjerom nisu sigurni jer njihova koncentracija u mlijeku nadmašuje koncentraciju u plazmi i obrnuto. To nije uvijek slučaj jer M/P omjer često ne korelira sa "dozom" lijeka koju dijete unese putem mlijeka. Čak i kada je M/P omjer visok, ako je koncentracija lijeka u majčinoj plazmi niska, prijenos lijeka je mali. Zbog toga se ovaj omjer nikada ne smije koristiti kao jedina mjera sigurnosti lijeka u dojenju (Russell i sur., 2012).

1.2.4. Količina lijeka u mlijeku i relativna doza za dojenče

M/P omjer se može koristiti za izračun doze lijeka unesene putem mlijeka u dojenče što je svakako bolji prediktor sigurnosti od samog M/P omjera. Ako je M/P omjer poznat iz objavljenih studija, onda možemo izračunati vjerojatnu dozu za dojenče (D_{inf}) putem jednadžbe koja slijedi:

$$D_{inf} = C_{p_{mat}} \times M/P \times V_{milk}$$

gdje je $C_{p_{mat}}$ prosječna plazmatska koncentracija majke, a za V_{milk} se uzima vrijednost od 150 ml mlijeka po kilogramu djeteta u danu. Ako je poznata točna koncentracija u mlijeku, onda se gornja jednadžba pojednostavljuje na: $D_{inf} = C_{milk} \times V_{milk}$, dok se vjerojatna plazmatska koncentracija lijeka u dojenčeta može izračunati putem: $C_{p_{inf}} = F \times D_{inf} / Cl_{inf}$. F predstavlja oralnu bioraspoloživost, a Cl_{inf} je klirens za dojenče. Te dvije vrijednosti nažalost nisu točno poznate i veoma su varijabilne. Široko upotrebljavana jednadžba kao pokazatelj izloženosti djeteta lijeku je relativna doza za dojenče (RID, engl. *relative infant dose*) ili postotak od majčine doze. To je omjer količine lijeka koje dojenče primi putem mlijeka po kilogramu njegove tjelesne mase (apsolutna doza za dojenče, koncentracija lijeka u mlijeku pomnožena sa volumenom mlijeka po kilogramu djeteta tijekom dana) i količine lijeka koju je uzela majka po kilogramu njezine tjelesne mase. RID se računa po danu i izražava se u postotku (Russell i sur., 2012).

$$RID = \frac{\text{DOZA U DOJENČETA PUTEM MLIJEKA} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{dan}} \right)}{\text{DOZA MAJKE} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{dan}} \right)} \times 100$$

Lijek se smatra sigurnim za dojenče ako je relativna doza oko 1%. U slučaju vrijednosti manje od 10% potrebno je uzeti u obzir i klirens lijekova kod dojenčeta koji je promjenjiva vrijednost s dobi djeteta pa treba biti oprezan. Lijekovi poput litija i amiodarona čija je vrijednost RID veća od 50%, što označava veliku toksičnost za dojenče, treba izbjegavati dapače, kontraindicirani su.

"Usporedbom M/P omjera i relativne doze utvrđeno je da relativna doza daje bolji uvid u moguće nuspojave, jer uzima u obzir V_d lijeka." (Barbarić i Zubović, 2013)

1.2.5. Sigurnost lijekova za vrijeme dojenja

Visoka koncentracija lijeka u mlijeku, visoka toksičnost lijeka, dugotrajna terapija, zdravstveno stanje i dob djeteta su čimbenici koji mogu povećati rizik od štetnih i neželjenih učinaka lijeka na dojenče. Iako je broj lijekova povezan s negativnim učincima na dojenče mali, postoje lijekovi čija je štetnost za dojenče poznata ili koji su kontraindicirani jer mogu utjecati na proces laktacije. Studije pokazuju da majke prestaju dojiti ili izbjegavaju uporabu i onog lijeka koji je odobren za uporabu u laktaciji (ukupno 203 dojilje, uporaba sigurnog antibiotika, 15% nije koristilo lijek, 7% prestalo dojiti) zbog bojazni od štetnih učinaka lijeka na dojenče. U 8 od 10 klinički važnih slučajeva štetnih učinaka lijekova koji su opisani u studiji iz 2003., dojenče je bilo mlađe od 2 mjeseca, a vodeći uzrok su bili lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav. Prema literaturnim podacima: 4% reakcija na lijek zabilježeno je u dojenčadi starijoj od 6 mjeseci, 78% u dojenčadi mlađoj od 2 mjeseca, a 63% u novorođenčadi.

Ako je potrebno primijeniti lijek tijekom dojenja, majci treba pružiti terapiju koja je propisana, a dojenče zaštititi od mogućih štetnih učinaka lijeka. Zato je izuzetno važno da zdravstveni djelatnici propišu lijek s najmanje štetnih učinaka na dojenče, da raspolaze s najnovijim informacijama i izvješćima, te da majku upoznaju s mogućim rizicima za dijete, no da i dalje potiču dojenje uz adekvatne i razumljive argumente (Barbarić i Zubović, 2013).

Tablica 4. Mjere za povećanje sigurnosti dojenčeta tijekom dojenja (Russell i sur., 2012)

Mjere za povećanje sigurnosti dojenčeta tijekom dojenja
<ul style="list-style-type: none">• Izbjegavati majčinu nepotrebnu uporabu lijekova• Tražiti profesionalan savjet za odgovarajući OTC (engl. <i>over the counter</i>) proizvod• Izbjegavati biljne proizvode zbog manjka dokaza o sigurnoj uporabi• Procijeniti omjer korist/rizik i za majku i za dijete• Uporaba minimalne klinički učinkovite doze najkraći mogući period• Razmotriti majčinu terapiju pri kraju trudnoće• Izabrati režim doziranja i put primjene kojim bi se dojenče izložilo minimalnoj količini lijeka

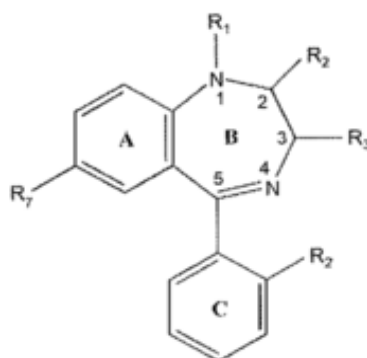
- Izbjegavati lijekove za koje je poznato da izazivaju ozbiljne toksične učinke kod odraslih i kod djece
- Pratiti dijete (neuobičajeni znakovi i simptomi)
- Izbjegavati lijekove za koje nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene tijekom dojenja te, ako je moguće koristiti terapijski ekvivalent za koje podaci o sigurnosti postoje
- Prepoznati faktore rizika, npr. nezrelost, stopa oboljenja novorođenčadi, uporaba više lijekova odjednom (majka)

1.3. BENZODIAZEPINI

Benzodiazepini su lijekovi koji pripadaju skupini anksiolitika i sedativa-hipnotika (Trevor i Way, 2011). Pojmovi anksioliza i sedacija često se upotrebljavaju kao sinonimi iako to nije posve precizan prikaz stanja. Ako tvar ima anksiolitički učinak znači da ima sposobnost ublažiti ili otkloniti anksioznost. Postoji cijeli niz tzv. anksioznih poremećaja, no temeljna su obilježja anksioznosti osjećaj nelagode, nesigurnog iščekivanja, zabrinutost, strah, nerijetko nesanica, popraćeni različitim organskim simptomima poput pojačanog znojenja, grčeva, proljeva, povraćanja, palpitacija, oscilacija krvnog tlaka. Sve navedeno ometa ili onemogućava svakodnevne aktivnosti. Sedativni učinak znači opće smanjenje psihomotoričke aktivnosti uslijed nespecifičnog depresijskog učinka na središnji živčani sustav (pospanost, usporeni refleksi, smanjena pažnja i kognitivne funkcije te smanjena motorička aktivnost). Hipnotski učinak označava sposobnost indukcije (i održavanja) sna. Sedativni i hipnotski učinak kvalitativno su isti no različitog intenziteta. Bez obzira što opća psihomotorička inhibicija može olakšati simptome anksioznom bolesniku, anksiolitički se učinak kvalitativno razlikuje od sedativno-hipnotskog. Barbiturati i benzodiazepini, kao prvi lijekovi koji su pokazali anksiolitički učinak, imaju i sedativno-hipnotska svojstva jer je zbog njihovih farmakoloških karakteristika nemoguće postići anksiolizu bez makar i blage sedacije (Trkulja i sur., 2011).

Opća formula benzodiazepina prikazana je na slici 4. Ime potječe od benzenskog prstena (A) spojenog sa sedmeročlanim 1,4 – diazepinskim prstenom (B) u sklopu kojeg većina sadržava karboksamidnu skupinu. Fenilni presten (C) se nalazi na poziciji 5 benzodiazepinskog prstena. Supstituenti na položaju sedmog ugljikovog atoma su nužni za

sedativno-hipnotičku aktivnost. Najčešće su to elektron odvlačeće skupine kao halogena (klor) ili nitro skupina (Trevor i Way, 2011).



Slika 4. Opća struktura benzodiazepina, (<https://quizlet.com/20117045/chapter-12-benzodiazepines-flash-cards/>)

Svi benzodiazepini imaju sedativno-hipnotsku, anksiolitičku, amnezijsku, antikonvulzijsku i miorelaksantnu aktivnost, no međusobno se razlikuju u selektivnosti i potentnosti svake od njih (Bleakley i Baldwin, 2012).

1.3.1. Farmakokinetika

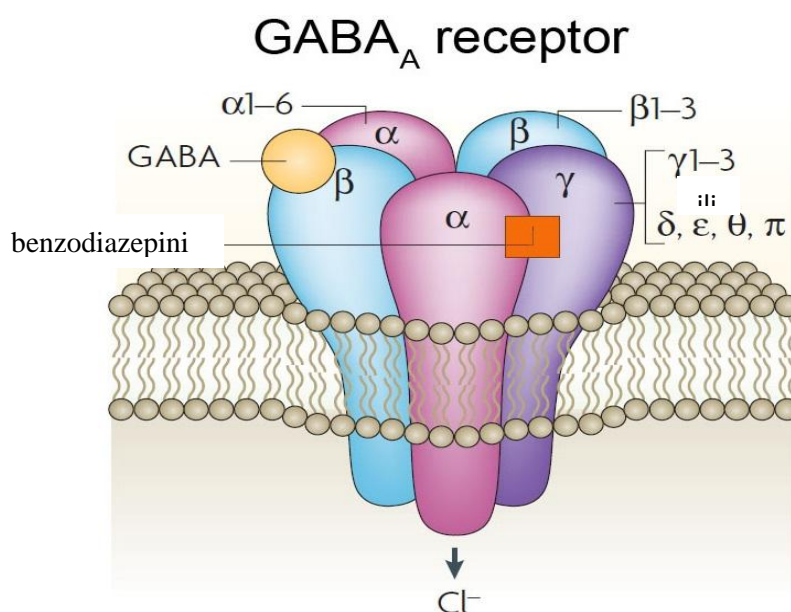
Brzina apsorpcije benzodiazepina nakon oralne primjene ovisi o nizu čimbenika, uključujući i lipofilnost (Trevor i Way, 2011). Većina se ipak brzo apsorbira i dolazi do mozga imajući učinak već pola sata nakon oralne uporabe (Bleakley i Baldwin, 2012). Prolaze placentarnu barijeru u trudnoći, a moguće ih je detektirati i u majčinu mlijeku. Način i brzina metabolizma specifični su za pojedini lijek. Njihov poluvijek eliminacije umnogome ovisi o brzini biotransformacije za što je ključna aktivnost mikrosomskih enzima u jetrima. Većina benzodiazepina prolazi mikrosomsku oksidaciju (reakcije faze I.), uključujući N-dealkilaciju i alifatsku hidroksilaciju koju kataliziraju izoforme citokroma P450, a posebno CYP3A4 (Trevor i Way, 2011). Zato uporaba značajnih induktora (npr. karbamazepina, gospine trave) može povećati metabolizam, a inhibitora (npr. eritromicin, sok od grejpa, neki triazolni antimikotici) smanjiti metabolizam lijeka. Promjene u metabolizmu mogu se uočiti i kod starijih osoba i osoba s teškom jetrenom bolesti kada poluvijek eliminacije značajno poraste (Bleakley i Baldwin, 2012.; Correia, 2011). Nadalje, metaboliti se konjugiraju (reakcije faze II.) u glukuronide koji se potom izlučuju mokraćom. Prema dužini djelovanja (t_{1/2} u plazmi) benzodiazepine dijelimo na one s kratkim, srednjedugim i dugim djelovanjem. Brojni

metaboliti benzodiazepina iz I. faze farmakološki su aktivni, neki s dugim poluvremenom eliminacije. Stvaranje aktivnih metabolita komplicira istraživanja farmakokinetike benzodiazepina jer poluvijek eliminacije ishodnog lijeka ne mora biti u vezi s vremenom farmakološkog učinka. Navedeno je posebno važno za benzodiazepine čiji ishodni lijek ili aktivni metaboliti imaju dug poluvijek eliminacije jer ponavljanjem doza postoji veća vjerojatnost nakupljanja i rezidualnih učinaka poput prekomjerne pospanosti (Trevor i Way, 2011).

1.3.2. Mehanizam djelovanja

Većinu učinaka benzodiazepini ostvaruju mijenjanjem funkcije receptora za γ -aminomaslačnu kiselinu (GABA, engl. *Gamma-AminoButyric Acid*). GABA je jedna od najzastupljenijih inhibitornih neurotransmitera u mozgu i posreduje presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju u svim regijama SŽS-a. Ravnoteža između inhibitorne aktivnosti GABA-e i ekscitatornih neurotransmitera kao što je glutamat, regulira živčanu aktivnost u SŽS. Ako je ravnoteža pomaknuta prema GABA-i dolazi do sedacije, ataksije i amnezije. U suprotnom pojavljuju se uzbuđenje, tjeskoba i nemir (Bleakley i Baldwin, 2012). GABA_A receptori (slika 5.) imaju pentamernu strukturu – pet podjedinica (svaka s četiri transmembranske domene) iz nekoliko skupina polipeptida (α , β , γ , δ , ϵ itd.) koji postoje u višestrukim varijantama (npr. šest različitih α i sl.). Te se podjedinice mogu različito spajati i tvoriti različite oblike GABA_A receptora. Ovaj makromolekulski kompleks sadrži specifična vezna mjesta za GABA-u, benzodiazepine i više drugih lijekova kao što su ostali ne-benzodiazepinski hipnotici ili antikonvulzivni lijekovi. Glavna izoforma GABA_A receptora koja se nalazi u mnogim regijama mozga se sastoji od dvije α 1, dvije β 2 i jedne γ 2 podjedinice. GABA stupa u interakciju s dvama veznim mjestima između α 1 i β 2 podjedinica što pokreće otvaranje kloridnog kanala (kojeg GABA_A receptor kontrolira) dozvoljavajući prolazak kloridnim ionima kroz neuralnu membranu, što rezultira hiperpolarizacijom postsinaptičkog neurona te posljedično inhibicijom prijenosa živčanog impulsa. Ovakva inhibicija dovodi do smanjenja neuralne osjetljivosti, odnosno do smanjenja transmisije impulsa. U različitim područjima SŽS GABA_A receptori se sastoje od različitih kombinacija osnovnih podjedinica pa upravo ta heterogenost receptora može biti molekularni temelj za različite farmakološke učinke benzodiazepina. "Benzodiazepinsko" vezno mjesto na GABA-receptorskom kompleksu se nalazi između γ 2 i α 1, α 2, α 3 ili α 5 podjedinice. Treba napomenuti da je flumazenil, antidot kod trovanja odnosno predoziranja benzodiazepinima,

antagonist benzodiazepinskog veznog mjesta. Benzodiazepini povećavaju učinkovitost GABA_Aergične sinaptičke inhibicije na svim razinama, ali nisu zamjena za GABA-u, već alosterički povećavaju njene učinke a da pri tome ne aktiviraju GABA_A receptore niti samostalno otvaraju kloridni kanal. Pojačana vodljivost za kloride koja je posljedica interakcije benzodiazepina s GABA-om rezultat je povećane učestalosti otvaranja kloridnog kanala u sklopu GABA_A receptora. Iz navedenog proizlazi da su benzodiazepini pozitivni alosterički modulatori GABA_A receptora (Bleakley i Baldwin, 2012.; Trevor i Way, 2011). Postoje dokazi da pacijenti s anksioznim poremećajima imaju manje "benzodiazepinskih receptora" u glavnim područjima mozga koji reguliraju anksiozne odgovore. Sekundarna supresija noradrenergičnih i/ili serotonergičnih i ostalih ekscitatornih sustava može isto biti od važnosti u odnosu na anksiolitičke učinke benzodiazepina (Bleakley i Baldwin, 2012).

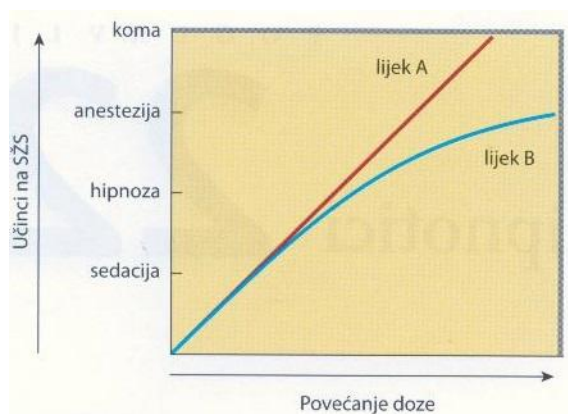


Slika 5. Model makromolekularnog kompleksa GABA_A receptor-kloridni ionski kanal
(<http://www.pharmacology.us/Faculty/TijaJacob>)

1.3.3. Karakteristike

Benzodiazepini su u upotrebi preko 40 godina, a zbog svojih brojnih pozitivnih svojstava jedna su od najpropisivanijih skupina lijekova u Hrvatskoj i svijetu (Draganić, 2014.; Bleakley i Baldwin, 2012). Oni imaju poznat mehanizam djelovanja, veliku terapijsku širinu, male su toksičnosti pa su sigurniji i dobro se podnose za razliku od na primjer barbiturata i

alkohola (lijek A) za koje vrijedi linearnost doze i odgovora (slika 6), stoga je i rizik od predoziranja (depresije respiracijskog i vazomotoričkog centra u produženoj moždini, koma i smrt) daleko veći nego kod benzodiazepina (lijek B) (Trevor i Way, 2011).



Slika 6. Krivulja doza-učinak za dva hipotetička sedativa-hipnotika (Trevor i Way, 2011).

Nadalje, njihov početak djelovanja je brz i imaju izuzetno širok spektar primjene. Koriste se kod anksioznih poremećaja, poremećaja spavanja, epilepsije, prije medicinskih ili kirurških zahvata, za ublažavanje tjelesnih simptoma sindroma ustezanja (uz progresivno smanjenje doze) u bolesnika koji se odvikavaju od alkohola ili drugih sedativa-hipnotika, kao centralni miorelaksansi, a moguće su i još neke indikacije (Trevor i Way, 2011). Izbor odgovarajućeg benzodiazepina za određenu indikaciju uvelike ovisi o njegovim farmakokinetičkim karakteristikama (Bleakley i Baldwin, 2012). Ipak, kako sve ima svoje dobre i loše strane, tako su i kod ovih lijekova uočene određene negativnosti. Uporaba ovih lijekova ograničena je na 2-4 tjedna u najmanjoj efektivnoj dozi. Ako se nastave koristiti dolazi do razvoja tolerancije te psihičke i fizičke ovisnosti uz teške simptome (povećana anksioznost, insomnia, hipersenzitivnost, izobličenje percepcije, parestezije itd.) sindroma ustezanja kod naglog smanjenja doze ili prestanka uporabe lijeka. Dugotrajna uporaba može dovesti do kognitivnih i psihomotornih pogoršanja, može pogoršati anksioznost, depresiju, potaknuti suicidalne namjere i slično. Za njih se veže i veliki potencijal zlorabe. Benzodiazepini ulaze u opasne interakcije s alkoholom i drugim depresorima SŽS-a jer imaju aditivan učinak i mogu uzrokovati značajnu sedaciju, dovesti do nesreća, kolapsa ili ozbiljne respiratorne depresije (Bleakley i Baldwin, 2012). Još jedan od učinaka je pojava anterogradne amnezije koja se može iskoristiti kod neugodnih kliničkih postupaka (npr. endoskopije) kod kojih pacijent može surađivati, ali poslije ima amneziju vezanu za taj neugodni događaj. Nažalost, to se

svojstvo anterogradne amnezije veže i za kriminalnu zloporabu u slučajevima seksualnih napada (Trevor i Way, 2011). Terapija benzodiazepinima je simptomatska, ne utječe na etiologiju pa ih je, u smislu anksioznih poremećaja, dobro kombinirati s psihoterapijom (konkretno, kognitivno-bihevioralnom terapijom) i antidepresivima (Bleakley i Baldwin, 2012)

1.3.4. Uporaba u trudnoći i dojenju

Uporaba benzodiazepina u trudnoći i dojenju se ne preporuča. Njihova je uporaba povezana sa povećanim rizikom od rascjepa nepca nakon izloženosti u prvom trimestru, "sindromom mlohavog djeteta", malom porođajnom težinom, neonatalnom depresijom, problemima s hranjenjem i simptomima ustezanja ako su uzimani u kasnoj trudnoći (Bleakley i Baldwin, 2012). Izvješća o teratogenosti koja uzrokuje deformaciju fetusa nakon uporabe određenih benzodiazepina navela su regulatorna tijela da se pojedinim benzodiazepinima dodjele kategorije D ili X zbog rizika primjene u trudnoći (Trevor i Way, 2011). Benzodiazepini prelaze i u mlijeko te mogu uzrokovati sedaciju, letargiju i gubitak težine kod dojenčeta. Oni dugodjelujući imaju i potencijal nakupljanja pa ih je posebno potrebno izbjegavati, dok se oni s kratkim ili srednjedugim djelovanjem povremeno mogu koristiti uz praćenje djeteta (Bleakley i Baldwin, 2012).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Na stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) prošle je godine objavljena prva publikacija koja sadrži statistički prikaz potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2007. do 2012. godine. Podaci se temelje na godišnjim izvješćima o prometu lijekova u javnim i bolničkim ljekarnama te specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima. Time je dobivena najbliža stvarna potrošnja lijekova jer se podaci temelje na stvarnom broju izdanih lijekova, a ne na broju propisanih recepata. Prema navedenom izvješću psiholeptici su druga terapijska skupina u cjelokupnoj potrošnji lijekova, a njihova podskupina anksiolitici bilježe stabilan rast u potrošnji tokom 2007. do 2012. i čine 75% potrošnje svih psiholeptika u 2012. godini. Najčešće izdavani iz te skupine su diazepam i alprazolam (www.halmed.hr).

U analizi korištenja lijekova kod trudnica i roditelja provedenoj na razini sva četiri zagrebačka rodilišta zapaženo je da benzodiazepin diazepam ima visoku potrošnju tijekom cijele trudnoće. Među 20 vodećih lijekova po potrošnji on je na 2. mjestu. Bez obzira na preporuke i kategorizaciju FDA-a ("D" za diazepam) primjena benzodiazepina u trudnoći je kod nas i u svijetu uvelike raširena, stoga se postavlja pitanje opravdanosti njihove široke primjene (Leppée M i sur., 2007).

Uzme li se u obzir da je reproduktivna dob žene duga, da je barem polovica trudnoća neplanirano i da su benzodiazepini široko propisivani i primjenjivani lijekovi, postoji velika mogućnost slučajne, neopravdane ili namjerne uporabe ovih lijekova za vrijeme trudnoće. S obzirom na klasifikaciju ovih lijekova od strane FDA-a (kategorije "D" i "X"), brojna istraživanja, podijeljena mišljenja, te povrh svega nezahvalnu i nesigurnu poziciju trudnica i dojelja, svrha ovog rada je obuhvatiti evidence-based podatke o benzodiazepinima registriranim u RH. Cilj je pregledati znanstvene radove, udžbenike te drugu dostupnu literaturu i informacije koje mogu pomoći u što objektivnijem sagledavanju mogućih toksičnih učinaka ovih lijekova na dijete.

Primjena lijekova u trudnoći i dojenju opterećena je s mnogo emocija, predrasuda i malo pouzdanih podataka pa se pacijentice nerijetko upuštaju u međusobno dijeljenje pitanja i iskustava osobno ili putem interneta. Svaka je trudnica i dojelja individualan slučaj, a zdravstveni joj je djelatnik dužan pružiti adekvatnu skrb pri čemu je uloga farmaceuta kao najdostupnijeg zdravstvenog djelatnika posebno značajna.

3. MATERIJALI I METODE

Za ovaj diplomski rad korišteni su udžbenici, znanstveni radovi i druga dostupna literatura na hrvatskom i engleskom jeziku, objavljeni u stručnim časopisima i dostupni na pregled putem slijedećih baza podataka:

PubMed Central, TOXNET Databases LactMed (Drugs and Lactation Database) i DART (Developmental and Reproductive Toxicology Database), ScienceDirect.

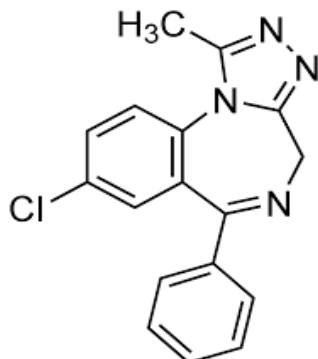
Pri pretraživanju su korištene sljedeće ključne riječi:

pregnancy, lactation, breastfeeding teratogenicity, congenital abnormalities, anxiety, sedation, benzodiazepines, diazepam, alprazolam, bromazepam, flurazepam, clonazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam

Razdoblje istraživanja bilo je između studenog 2014. i svibnja 2015. godine.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. ALPRAZOLAM (ATK oznaka: N05BA12)



Slika 7. Struktura alprazolama (<http://3.imimg.com/data3/YN/PR/HELLOTD-6717387/xanax-500x500.jpg>)

U Hrvatskoj dostupan kao: Helex (0.25, 0.5, i 1 mg tablete), Misar (0.25, 0.5, i 1 mg tablete te 0.5 i 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem), Xanax (0.25 i 0.5 mg tablete te 0.5, 1 i 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem).

Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost iznosi oko 90%, a vršna se koncentracija u plazmi postiže 1-2 sata nakon primjene. Stupanj vezanja na proteine plazme je oko 70%, klirens oko 1 ml/min/kg, a volumen distribucije (Vd) 1 l/kg. Metabolizam u jetri je ekstenzivan, uglavnom putem hidroksilacije u alfa-hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Slijedi glukuronizacija pa izlučivanje urinom. Alprazolam ima poluvijek eliminacije približno 12 sati kao i njegovi metaboliti koji su prisutni u niskim koncentracijama pa ne doprinose značajnije farmakološkom učinku (www.halmed.hr).

Trudnoća

Provedeno je istraživanje čiji je cilj bio procijeniti učinke velikih doza alprazolama (korištenih za pokušaj samoubojstva) u trudnoći na razvoj fetusa. Korištene doze alprazolama bile su u prosjeku 30 mg (od 7.5 do 100 mg). 6 od 10 promatrane djece je navedenim dozama bilo izloženo između šestog i dvanaestog tjedna trudnoće. Od desetero izloženih, kod dvoje su uočene urođene malformacije. Jedno je imalo atipičnu gastroshizu i manje abnormalnosti koje je bilo moguće povezati s izloženosti velikim dozama alprazolama u četrnaestom tjednu

trudnoće. Drugo je imalo blagi pectus excavatum, ali se izloženost velikim dozama alprazolama i kritični period za razvoj ovog defekta nisu poklapali. Od 12 srodnika s kojima su uspoređivani, jedno je imalo zapaženu višestruku urođenu malformaciju, tako da se učestalost malformacija između ove dvije skupine nije značajno razlikovala. Ocjena kognitivnog statusa i bihevioralne skale nisu ukazali na fetotoksične, uključujući i neurotoksične učinke velikih doza alprazolama. Ovo istraživanje nije povezalo velike količine lijeka i povećanje učestalosti urođenih malformacija. Povezanost je moguća samo u jednom slučaju. Bez obzira na mali broj slučajeva, model samotrovanja pruža korisne informacije u procjeni teratogenih i fetotoksičnih rizika (Gidai i sur., 2008). U istraživanju parova baziranom na populaciji istraživana je povezanost korištenja nitrazepama, medazepama, tofisopama, alprazolama i klonazepama tijekom trudnoće i pojavnost različitih kongenitalnih malformacija. Od 22.865 trudnih žena koje su imale potomke s urođenim malformacijama, 57 je koristilo benzodiazepine. U zaključku je navedeno kako uporaba pet navedenih benzodiazepina tijekom trudnoće ne povećava teratogeni rizik za fetus kod ljudi, no za različite je vrste kongenitalnih malformacija ograničena količina informacija (Eros i sur., 2002). U studiji koja se bavila ishodima trudnoća gdje su majke bile izložene benzodiazepinima u koje nije bio uključen diazepam, uključene su bile 133 trudnice koje su uzimale alprazolam, 60 klonazepam, 30 lorazepam, a 40 ih je uzimalo ostale. Od 88 novorođenčadi izloženih alprazolamu, 10 je imalo velike malformacije. Jedno je imalo traheoezofagealnu fistulu i otvoreni ductus arteriosus, dvoje je imalo obostranu preponsku herniju, jedno je imalo jednostranu i kriptorhizam, jedno je imalo strabizam kojeg je trebalo operirati, a dvoje mikrocefaliju (Johnson i sur., 1995).

Dojenje

8 dojilja je poslije porođaja oralno uzimalo 0.5 mg alprazolama tokom 11.8 tjedana u prosjeku (raspon od 6-28 tjedana). Tokom 36 sati nakon uzete doze prikupljeno je 11 uzoraka podojenog mlijeka te je uočeno da se središnji pik od 3.7 µg/l pojavio nakon 1.1 sati (raspon od 0.47 do 3.8 sati) nakon uzete doze. Prosječan poluvijek alprazolama u mlijeku je 14.5 sati, a njegovi metaboliti alfa-hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam nisu uočeni (<0.5 do 1 µg/l). Autori su izračunali da će dojenčad čije su majke uzimale alprazolam u normalnom rasponu doza , primiti dozu od 0.5 do 5 µg/kg/danu ili 3% majčine doze (prilagođena po težini) (Oo i sur., 1995)

Utjecaj na dojenče: u telefonski praćenoj studiji sudjelovalo je 124 dojilja koje su uzimale benzodiazepine i koje su trebale prijaviti bilo kakve znakove depresije SŽS zapažene na svojoj dojenčadi. Srednja dob dojenčadi je bila 11 mjeseci (raspon od 2 do 24 mjeseca). 5% dojilja je uzimalo alprazolam. Od 124 slučaja u kojima su majke uzimale benzodiazepine prijavljena su 2 sa znakovima depresije SŽS kod dojenčeta. U jednom je majka uzimala sertralin (dnevno 50 mg), zopiklon (2.5 mg po potrebi) i alprazolam (0.25 mg u dvije situacije) za vrijeme dojenja te zapazila znakove sedacije u dojenčeta. U drugom je slučaju isto korišteno više depresora SŽS odjednom (Kelly i sur., 2012). U studiji koja je pratila petero djece koja su bila izložena alprazolamu tokom dojenja jedna je majka izvijestila o smušenosti, mamurluku u dojenčeta. Reakcija nije zahtijevala medicinsku pomoć (Ito i sur., 1993). U jednoj starijoj studiji uočena je pojava sindroma ustezanja (plač, iritabilnost i smetnje pri spavanju) kod dojenčadi majki koje su alprazolam uzimale u trudnoći i nakon nje te u jednom trenutku prestale dojiti ili uzimati lijek. Navedeno upućuje na to da se u mlijeku nalazila dovoljna količina alprazolama koja je sprječavala simptome ustezanja (Anderson i McGuire, 1989).

Za razliku od ostalih benzodiazepina, alprazolam može uzrokovati porast koncentracije prolaktina u serumu (Zemishlany i sur., 1990-1991).

Zbog izvještaja o utjecaju na dojenčad uključujući sedaciju, alprazolam nije najbolji benzodiazepin za ponovnu uporabu u dojenju, a posebno kod nedonoščadi. Ukoliko se uporaba lijeka ne može izbjeći, kratkodjelujući benzodiazepini bez aktivnih metabolita trebaju imati prednost.

4.2.BROMAZEPAM (ATK oznaka: N05BA08)



Slika 8. Struktura bromazepama (<http://www.lipomed.com/images/mediadir/images/BRO-104.jpg>)

U Hrvatskoj dostupan kao: Lekotam (1.5, 3 mg tablete), Lexaurin (1.5, 3, 6 mg tablete), Lexilium (1.5, 3, 6 mg tablete)

Farmakokinetička svojstva

Brza i potpuna apsorpcija u probavnom sustavu. Vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon 1-2 sata. Bioraspoloživost nepromijenjene supstance je 60%, a srednja je 84%. Oko 70% se veže na proteine plazme, a Vd je 50 l. Metabolizmom u jetri metabolizira se oko 58 – 77 % unesene doze. Kvantitativno prevladavaju dva metabolita, trihidroksibromazepam i trihidroksibenzoilpiridin. Poluvrijeme eliminacije je 8-20 sati. Oko 70% se izlučuje bubrezima uglavnom u konjugiranom obliku, a vrlo mali dio nepromijenjen bubrezima te fecesom (www.halmed.hr).

Trudnoća

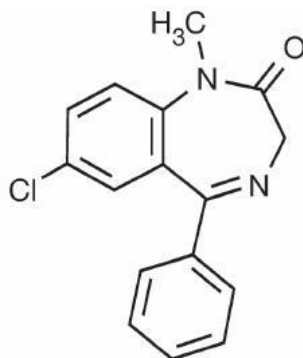
U studiji koja je proučavala podatke o 187 djece s deformacijama kako bi razmotrila učinak benzodiazepina u prvom tromjesečju, podaci su uzeti iz registra malformacija sa područja Centralno-istočne regije Francuske. Pri usporedbi 10.431 novorođenčadi s deformacijama nije uočena zastupljenost specifičnog tipa malformacija kod skupine koja je bila izložena benzodiazepinima. Stoga je analizirana povezanost različitih tipova malformacija sa specifičnim benzodiazepinima. Uočena je značajna povezanost lorazepama i analne atrezije te slabija povezanost bromazepama i anomalija urinarnog trakta. Time se ne implicira da će dijete nužno imati malformacije ako je bilo izloženo benzodiazepinima, ali moguće je da će određeni lijek sudjelovati u mogućem teratogenom procesu. Treba napomenuti da usprkos učestalim tvrdnjama o povezanosti rascjepa lica i benzodiazepina u dostupnoj literaturi, ovdje nije pronađena značajna povezanost (Godet i sur., 1995).

Dojenje

Podaci o količini lijeka u majčinom mlijeku i relativnoj dozi za dojenče nisu nađeni.

Utjecaj na dojenče: U telefonski praćenoj studiji koja je obuhvatila 124 dojilje, jedna je uzimala bromazepam. Nije prijavila nikakve znakove depresije SŽS kod djeteta (Kelly i sur., 2012).

4.3. DIAZEPAM (ATK oznaka: N05BA01 i N03AE, N05BA za Diazepam Desitin)



Slika 9. Struktura diazepama

(<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/image.cfm?archiveid=27587&type=img&name=7733052d-177b-49da-949e-4d950bd2afeb-01.jpg>)

U Hrvatskoj dostupan kao: Apaurin (10 mg tablete, 10 mg/2 ml otopina za injekciju, 2, 5 mg obložene tablete), Diazepam Alkaloid (10 mg/2 ml otopina za injekciju, 2, 5 mg obložene tablete), Diazepam Desitin (10 mg/2.5 ml otopina za rektum te 5 mg/2.5 ml otopina za rektum), Diazepam Jadran (2, 5, 10 mg tablete), Normabel (10 mg/2 ml injekcije, 2, 5, 10 mg tablete).

Farmakokinetička svojstva

Brza i potpuna apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta, vršne se koncentracije postižu nakon 30-90 minuta nakon oralne primjene, 10-30 minuta nakon rektalne, a 5 minuta nakon intravenske primjene. Apsorpcija je nakon intramuskularne primjene nepredvidiva, te je moguće da su vršne koncentracije postignute u plazmi niže od onih nakon *per os* primjene kao što je slučaj i sa rektalnom primjenom. Diazepam i njegovi metaboliti u visokom se postotku vežu na proteine plazme (diazepam 98%), prolaze krvno-moždanu i placentarnu barijeru, a mogu se naći i u majčinom mlijeku u koncentracijama približnim 1/10 onih u majčinoj plazmi. Vd iznosi 1-2 l/kg. Diazepam se uglavnom metabolizira u farmakološki aktivne metabolite poput N-desmetildiazepama (nordiazepam), temazepama i oksazepama. Oksidativni metabolizam je posredovan izoenzimima CYP3A I CYP2C19. Oksazepam i temazepam se dodatno konjugiraju glukuronskom kiselinom. Diazepam ima dvofazno poluvrijeme eliminacije s početnom brzom i opsežnom fazom distribucije, a nakon nje slijedi produžena završna faza eliminacije (poluvrijeme do 48 sati) . Za aktivne metabolite poluvrijeme eliminacije je 30 do 100 sati za N-desmetildiazepam, 10-20 sati za temazepam i

5-15 sati za oksazepam. Izlučivanje je većinom putem bubrega, a djelomično putem žuči. Ovisno o dobi te funkciji jetre i bubrega. Diazepam se kod novorođenčadi značajno sporije metabolizira i eliminira nego kod djece i odraslih. Klirens diazepama je 20-30 ml/min. Višekratno doziranje dovest će do akumulacije samog lijeka i njegovih metabolita. 2 tjedna su potrebna za postizanje dinamičke ravnoteže, a koncentracije metabolita mogu biti veće od koncentracija samog ishodišnog oblika (www.halmed.hr).

Trudnoća

In-vivo studijom proučavan je prijenos diazepama kroz placentu tijekom prvog trimestra, između šestog i dvanaestog tjedna trudnoće. Fetalni uzorci tekućina dobiveni su iz celomne i amnionske šupljine od 65 trudnica, a uzimani su između 8 i 25 min nakon i.v. primjene 0.1 mg/kg diazepama majci. Podaci pokazuju da se prijenos diazepama kroz posteljicu javlja od šestog tjedna trudnoće, da je prioritetniji prijenos u amnionsku šupljinu i da je moguće nakupljanje diazepama u fetalnoj cirkulaciji i tkivima tijekom organogeneze (Jauniaux i sur., 1996). U Mađarskoj je provedena studija o kratkotrajnoj (3 tjedna) uporabi diazepama p.o. za vrijeme trudnoće s ciljem istraživanja humanog teratogenog rizika. U to je vrijeme u Mađarskoj diazepam bio treći najpropisivaniji lijek u trudnoći s ciljem prevencije abortusa i prijevremenog porođaja, iako za to nije zvanično, internacionalnim grupacijama indiciran. U zaključku ove studije je navedeno da kratka uporaba terapijskih doza diazepama ne povećava rizik od urođenih malformacija u novorođenčeta (Czeizel i sur., 2003). U studiji koja je proučavala utjecaj velikih doza diazepama (suicidalne doze u rasponu od 25 do 800 mg) na novorođenčad, nije uočena povezanost sa urođenim deformacijama. U bazama podataka su nađene 1044 žene koje su pokušale samoubojstvo u trudnoći u razdoblju između 1960. do 1993. Od njih 1044, 229 je pokušalo s diazepamom samim ili u kombinaciji s drugim lijekovima. 112 od njih je rodilo živu novorođenčad, a od njih je 15 rođeno s urođenim anomalijama. Kontrolnu grupu je činilo 112 srodnika od kojih je 8 imalo urođene anomalije. Od 37 žena koje su pokušale samoubojstvo između 4. i 12. tjedna gestacije, 5 je rodilo djecu s urođenim deformacijama (nespušteni testis u dva slučaja, urođena displazija kuka, deformacija stopala, urođena preponska kila). Suicidalne namjere se ne poklapaju s kritičnim razdobljima za indukciju ovih deformacija što upućuje na slabu povezanost s diazepamom (Gidai i sur., 2008). U kohortnom istraživanju temeljenom na populaciji iz 2014. godine cilj je bio procijeniti apsolutni i relativni rizik nastanka urođenih anomalija djece izložene anksioliticima i hipnoticima u prvom tromjesečju trudnoće. Uspoređivalo se s djecom majki koje su imale dijagnosticiranu depresiju i/ili anksioznost koju nisu liječile i s djecom majki

kojima su mentalne bolesti dijagnosticirane tijekom trudnoće. Zaključak studije navodi da nije pronađen dokaz da uporaba diazepama u prvom tromjesečju povećava rizik od velikih urođenih deformacija te da je u smislu toga, njihova uporaba u ranoj fazi trudnoće sigurna uz napomenu da se prije potvrde sigurnosti i druge studije moraju uzeti u obzir (Ban i sur., 2014).

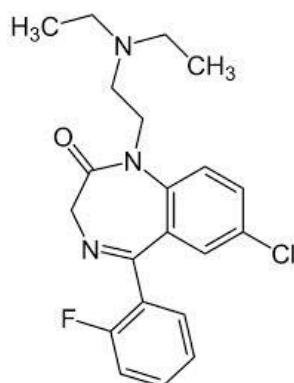
Dojenje

Količine diazepama i nordiazepama od 27 do 164 µg/l su nađene (u različitim vremenima od 9 dana do 3.5 mjeseci nakon poroda) u mlijeku žene koja je postporođajno uzimala 6-10 mg diazepama dnevno (Wesson i sur., 1985). U osam žena koje su barem jednom mjesečno nakon porođaja iv. primile diazepam u dozi 2.5 do 10 mg, razine diazepama i nordiazepama u mlijeku se nisu mogle detektirati (<150 µg/l). Autori su procijenili da bi maksimum sistemske izloženosti dojenčeta bila 3% izloženosti majke (Borgatta i sur., 1997).

Utjecaj na dojenče: u telefonski praćenoj studiji sudjelovalo je 124 dojilja koje su uzimale benzodiazepine i koje su trebale prijaviti bilo kakve znakove sedacije zapažene na svojoj dojenčadi. 10 % je uzimalo diazepam i nijedna nije prijavila sedaciju dojenčeta (Kelly i sur., 2012). U drugom slučaju sedacija je prijavljena kada je majka uzimala 6-10 mg diazepama dnevno i dojila nekoliko sati nakon uzimanja lijeka. Kada je dojila nakon 8 ili više sati od uzimanja lijeka sedacije nije bilo (Wesson i sur., 1985). U longitudinalnoj studiji u kojoj su žene uzimale lijekove tijekom dojenja, neke su uzimale diazepam i prestale dojiti jer su primijetile svojevrsni mamurluk kod djece (Chaves i sur., 2011).

Diazepam se izlučuje u mlijeko te se on i njegovi aktivni metaboliti nakupljaju u serumu dojenčeta uslijed ponovljenih doza. Zbog dugog poluvijeka diazepama i nordiazepama usklađivanje uzimanja lijeka i dojenja je od male ili nikakve važnosti za reduciranje doze kojoj bi dijete bilo izloženo. Ako ih se ne može izbjeći, preporučuju se drugi lijekovi ove skupine, a posebno ako se doji tek rođeno dijete ili nedonošče.

4.4. FLURAZEPAM (ATK oznaka: N05CD01)



Slika 10. Struktura flurazepama

([http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Flurazepam_Structural_Formulae_V.1](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Flurazepam_Structural_Formulae_V.1.svg)
.svg)

U Hrvatskoj dostupan kao: Fluzepam (15 i 30 mg tvrde kapsule)

Farmakokinetička svojstva

Brzo se apsorbira, a najveće serumske koncentracije se postižu za 30-60 minuta. Za proteine plazme veže se 97%. Metabolizmom u jetri nastaju dva glavna, od samog flurazepama aktivnija metabolita, N-1-dezalkilflurazepam i N-1-hidroksietilflurazepam. Srednje poluvrijeme izlučivanja za flurazepam je 2,3 sata, za dezalkil metabolite 47-100 sati, a za hidroksietil metabolite 16 sati. 80% doze izlučuje se bubrezima, a stolicom približno 10%. Stanje ravnoteže u plazmi postiže se za 2-3 dana, a izlučivanje nakon prekida davanja je vrlo brzo.

Trudnoća

Pojedinačne studije o flurazepamu nisu nađene. Spominje se u nekim studijama u kojima je proučavana cijela grupa benzodiazepina. Više podataka u 4.10.

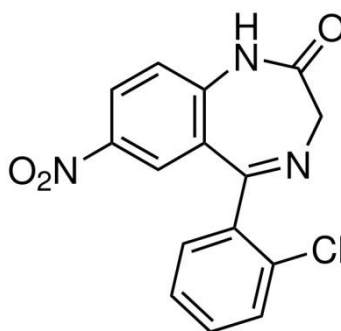
Dojenje

Podaci o količini lijeka u majčinom mlijeku i relativnoj dozi za dojenče nisu nađeni.

Utjecaj na dojenče: U studiji koja je obuhvatila 124 dojilje koje su tijekom dojenja uzimale benzodiazepine, jedna je bila na kroničnoj terapiji flurazepamom (15 mg dnevno), klonazepamom (0.25 mg dva puta dnevno), bupropionom (1 mg) i risperidonom (0.75 mg) i prijavila sedaciju kod dojenčeta. Ovaj slučaj i slučaj u kojem je od benzodiazepina korišten

alprazolam, su jedini slučajevi u ovoj studiji kod kojih su prijavljeni bilo kakvi znakovi sedacije kod dojenčadi. A jedina značajna razlika između ova dva prijavljena slučaja i svih ostalih gdje su majke uzimale benzodiazepine je broj istodobno korištenih depresora SŽS. Benzodiazepini su pokazali manji M/P omjer od ostalih psihotropnih depresora SŽS kao što su opijati i barbiturati. Učestalost sedacije dojenčeta u ovom istraživanju je slična onoj kod koje su majke tokom dojenja uzimale samo paracetamol (za koji se ne očekuje da uzrokuje znakove depresije SŽS) (Kelly i sur., 2012).

4.5. KLONAZEPAM (ATK oznaka: N03AE01)



Slika 11. Struktura klonazepama

(<http://vignette2.wikia.nocookie.net/lostpedia/images/e/e9/Clonazepam.jpg/revision/latest?cb=20080809164401>)

U Hrvatskoj dostupan kao: Rivotril (0.5 i 2 mg tablete)

Farmakokinetička svojstva

Brza i gotovo potpuna apsorpcija, vršne koncentracije se postižu u roku od 1-4 sata. Bioraspoloživost je 90%. Čini se da nema odgovarajuće korelacije između koncentracije lijeka u plazmi s terapijskim odgovorom ni s nuspojavama. Srednji Vd procjenjuje se na oko 3 l/kg. Pretpostavlja se da prolazi posteljičnu barijeru, a može se naći u majčinome mlijeku. Metabolizam klonazepama uključuje oksidativnu hidroksilaciju i redukciju 7-nitro grupe u jetri, uz stvaranje 7-amino ili 7-acetilamino spojeva i 3-hidroksiderivata sva tri spoja u tragovima te njihovih glukuronidnih i sulfatnih konjugata. Dušični spojevi su farmakološki aktivni, a amino nisu. Tijekom 4-10 dana mokraćom se izluči 50-70%, a stolicom 10-30% ukupne radioaktivnosti radiološki označene peroralne doze klonazepama, gotovo isključivo u

obliku slobodnih ili konjugiranih metabolita. Manje od 0,5% količine pojavljuje se u urinu kao nepromijenjeni klonazepam. Poluvijek eliminacije je 20-60 sati.

Trudnoća

U studiji gdje je 52 djece u razdoblju trudnoće bilo izloženo klonazepamu, 43 ih je bilo izloženo u monoterapiji od toga 33 tijekom prvog tromjesečja. Jedno je dijete imalo dismorfne značajke, zaostajanje u rastu i malformaciju srca (Fallotovu tetralogiju). U tri ostale serije slučajeva, porasta broja malformacija uslijed izloženosti klonazepamu in utero nije bilo. Iako porast nije uočen, ovo istraživanje nije dovoljno veliko za postavljanje tvrdnji o sigurnosti ovog lijeka u trudnoći (Lin i sur., 2004). Provedeno je istraživanje parova bazirano na populaciji u kojem je istraživana povezanost korištenja nitrazepama, medazepama, tofisopama, alprazolama i klonazepama tijekom trudnoće i pojavnost različitih kongenitalnih malformacija. Od 22.865 trudnih žena koje su imale potomke s kongenitalnim malformacijama, 57 je koristilo benzodiazepine. U zaključku je navedeno kako uporaba pet navedenih benzodiazepina tijekom trudnoće ne povećava teratogeni rizik za fetus kod ljudi, no količina informacija je ograničena za različite vrste kongenitalnih malformacija (Eros i sur., 2002). Johnson i sur. su u svojoj studiji naveli da je od 51 novorođenčeta izloženog klonazepamu, njih pet imalo velike malformacije od kojih su tri slučaja obostrane preponske hernije. Preponske hernije su u ovoj studiji uočene i kod dojenčadi izložene alprazolamu. Ukupno šest slučajeva ovog tipa malformacija moglo bi predstavljati značajan podatak i zanimljivu hipotezu o tome da miorelaksirajući učinak ove skupine može imati ulogu u patogenezi hernije (Johnson i sur., 1995).

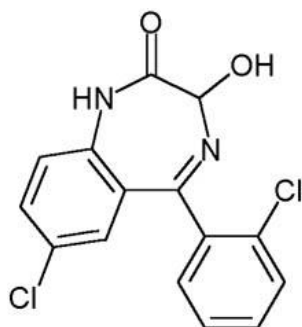
Dojenje

Klonazepam se često koristi u kombinacijama s ostalim antikonvulzivima koji mogu stimulirati (e.g. fenitoin, karbamazepin) ili inhibirati (e.g. valproična kiselina) metabolizam drugih lijekova. Zbog toga je odnos doze lijeka i njegove koncentracije u mlijeku varijabilan. 10 od 11 dojene djece čije su majke uzimale klonazepam u dozama od 0.25 do 2 mg dnevno, nisu imale značajne količine (limit sadržaja varira od 5 do 14 µg/l) klonazepama ni njegovih metabolita u serumu. Prosječna dob dojenčeta je bila 7.9 tjedana, ali je 6 bilo ispod jednog mjeseca starosti. Jedno je 1.9 tjedana staro dojenče čija je majka uzimala dnevnu dozu klonazepama 0.5 mg, imalo serumsku koncentraciju 22 µg/l. U nijednom od ovih 11 slučajeva majke nisu prijavile nikakve nuspojave kod djece (Birnbbaum i sur., 1999). Drugi slučaj je dijete majke koja je u trudnoći i dojenju uzimala 1 mg klonazepama. Dojenče je bilo izrazito

apatično, usporenog povećanja težine, imalo je blage neurološke znakove sa 4 tjedna starosti, ali normalne inteligencije sa 6 godina starosti (Hartmann i sur., 1994). U telefonski praćenoj studiji gdje je 124 dojilja uzimalo benzodiazepine 22 je uzimalo klonazepam, a jedna je prijavila sedaciju kod djeteta. No uz klonazepam 0.25 mg dnevno uzimala je i flurazepam 15 mg dnevno, 1 mg bupropiona i 0.75 mg risperidona dnevno (Kelly i sur., 2012). Francuski farmakovigilancijski centar je izvijestio o svim nuspojavama u dojene djece u razdoblju od siječnja 1985. do lipnja 2011. Od 174 slučaja, klonazepam je prijavljen zbog uzrokovanja nuspojava u 5 slučajeva i kategoriziran kao jedan od lijekova koji se najčešće povezuju s ozbiljnim nuspojavama, primarno sedacijom. Jedno je dvomjesečno dijete imalo dobro dokumentiranu hipotoniju, pospanost i apneju uzrokovanu klonazepamom u mlijeku (Soussan i sur. 2014).

Klonazepam u majčinom mlijeku kod dojenčeta može uzrokovati sedaciju, a posebno ako se daje s ostalim depresorima SŽS-a. Potrebno je pratiti dijete zbog smušenosti, neadekvatnog porasta težine, promjena u razvoju i slično, a posebno kod mlade, isključivo dojene djece i kada se koriste kombinacije psihotropnih lijekova. Pratiti serumsku koncentraciju u dojenčeta može biti potrebno u slučaju pretjerane sedacije, a zbog dugog poluvijeka klonazepama, izbor bi trebao biti sigurniji, kratkodjelujući benzodiazepin (Veiby i sur. 2015; Davanzo i sur. 2013).

4.6. LORAZEPAM (ATK oznaka: N05BA06)



Slika 12. Struktura lorazepama (<http://biopsychiatry.com/lorazepam/lorazepam.jpg>)

U Hrvatskoj dostupan kao: Lorsilan (1, 2.5 mg tablete)

Farmakokinetička svojstva

Brza apsorpcija s bioraspoloživošću od 90%. Vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon otprilike 2 sata. Za proteine plazme se veže oko 90% lorazepama. Metabolizam u jetri je opsežan (75%). Većina se lijeka međutim pretvara u neaktivni glukuronidni derivat koji se uglavnom izlučuje putem bubrega (65-80%). Poluvrijeme izlučivanja iznosi u prosjeku 12 sati.

Trudnoća

U studiji koja je za proučavanje uzela podatke o 187 djece s deformacijama kako bi razmotrila učinak benzodiazepina u prvom tromjesečju, podaci su uzeti iz registra malformacija sa područja Centralno-istočne regije Francuske. U usporedbi 10.431 novorođenčeta s deformacijama, zastupljenost specifičnog tipa malformacija kod skupine izložene benzodiazepinima nije uočena. Stoga je analizirana povezanost različitih tipova malformacija sa specifičnim benzodiazepinima. Uočena je značajna povezanost lorazepama i analne atrezije te slabija povezanost bromazepama i anomalija urinarnog trakta. Time se ne implicira da će dijete nužno imati malformacije ako je bilo izloženo benzodiazepinima, ali moguće je da će određeni lijek sudjelovati u potencijalnom teratogenom procesu. Treba napomenuti da usprkos učestalim tvrdnjama o povezanosti rascjepa lica i benzodiazepina u dostupnoj literaturi, ovdje nije pronađena značajna povezanost (Godet i sur., 1995).

Dojenje:

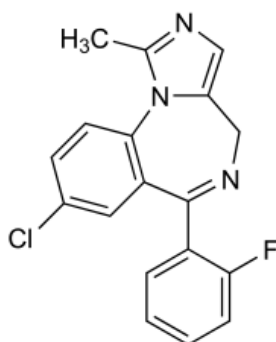
4 žene su oralno uzele 3.5 mg lorazepama prije carskog reza. Količina lijeka u kolostrumu 4 sata nakon uzimanja je iznosila u prosjeku 8.5 µg/l. Metaboliti nisu mjereni (Summerfield i Nielsen, 1985). Žena koja je dvaput dnevno uzimala 2.5 mg lorazepama oralno, prvih je 5 dana nakon porođaja imala u mlijeku 12 i 35 µg/l slobodnog i konjugiranog lorazepama. Mjereno u neodređeno vrijeme peti dan. Pošto dojenčad može dekonjugirati i apsorbirati glukuronide, ukupna količina lijeka je važnija od samog slobodnog lijeka. Isključivo dojeno dijete, ako se u obzir uzme sva izlučena količina, bi primilo oko 7 µg/kg/dan uz navedenu majčinu dozu. Odnosno, 8.5% majčine doze (prilagođene po težini) (Whitelaw i sur., 1981).

Utjecaj na dojenče: Novorođenče majke koja je uzimala 2.5 mg lorazepama dva puta dnevno u trajanju od 5 dana nakon porođaja nije pokazalo nikakve znakove sedacije (Whitelaw i sur., 1981). U telefonski praćenju studiji u kojoj su sudjelovale 124 dojilje koje su uzimale

benzodiazepine i koje su trebale prijaviti ikakve znakove sedacije kod dojenčeta 64 je uzimalo lorazepam. Nijedna nije prijavila sedaciju kod dojenčeta (Kelly i sur., 2012).

Lorazepam postiže niske koncentracije u mlijeku, a u odnosu na druge pripadnike ove skupine ima kratki poluvijek eliminacije. Dokazi dobiveni na temelju suradnje s dojiljama pokazuju da lorazepam ne uzrokuje nuspojave kod dojenčeta u slučaju uobičajenih dnevnih doza lijeka. Posebna upozorenja nisu potrebna.

4.7. MIDAZOLAM (ATK oznaka: N05CD08)



Slika 13. Struktura midazolama (<http://4.bp.blogspot.com/-nfYm7BuD1Qk/UGJev5yQcgI/AAAAAAAAAGmk/0QblaDtCgSc/s1600/Midazolam.gif>)

U Hrvatskoj dostupan kao: Dormicum (15 mg filmom obložene tablete, 15 mg/3ml otopina za injekciju), Midazolam B. Braun 5 mg/ml otopina za injekciju/ infuziju ili otopina za rektum.

Farmakokinetička svojstva

Oralno: brza i potpuna apsorpcija. Uzimanjem s hranom brzina apsorpcije je smanjena. Zbog snažnog učinka prvog prolaska kroz jetru apsolutna bioraspoloživost je od 30 do 70%. U dozama od 7,5 do 20 mg farmakokinetika je linearna. Vršne koncentracije u plazmi se postižu unutar jednog sata nakon jedne doze od 15 mg. Raspodjela midazolama po tkivima je vrlo brza, Vd u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 0,7-1,2 l/kg. Za proteine plazme veže se 96-98%. Prelazi posteljičnu barijeru i ulazi u fetalnu cirkulaciju, a nađen je i u humanom mlijeku. Manje od 1% lijeka se izlučuje urinom u neizmijenjenom obliku. CYP3A4 i CYP3A5 aktivno sudjeluju u hepatičkom oksidativnom metabolizmu, a dva glavna metabolita su 1'-hidroksimidazolam (α -hidroksimidazolam, glavni farmakološki aktivni metabolit koji

značajno doprinosi učinku peroralnog midazolama) i 4-hidroksimidazolam. 60-80% doze se glukuronidira i izlučuje urinom. Poluvrijeme eliminacije je između 1,5 do 2,5 sata. Ako se primjenjuje jednom dnevno ne kumulira se.

Parenteralno: apsorpcija je brza, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 30 minuta. Apsolutna bioraspoloživost nakon i.m. injekcije iznosi preko 90%, a nakon rektalne primjene iznosi oko 50%. Vd iznosi 07-1,2 l/kg. 96-98% midazolama se veže na proteine plazme. Prelazi posteljičnu barijeru, nađen je u mlijeku. Koncentracije glavnog metabolita, α -hidroksimidazolama u plazmi iznose 12% koncentracije izvornog lijeka te on minimalno (oko 10%) doprinosi učinku intravenskog midazolama. Midazolam se izlučuje uglavnom putem bubrega s vremenom polueliminacije između 1,5 i 2,5 sata i klirensom 300-500 ml/min.

Trudnoća

2004. godine je objavljena studija koja razmatra učinak i.v. uporabe fentanila i midazolama na majku i dijete u svrhu analgezije i sedacije prije spinalne anestezije za elektivni carski rez. Autori su kroz istraživanje zaključili da i.v. bolus midazolama i fentanila ne narušava blagostanje djeteta (Froelich i sur., 2004). Provedena je studija koja je uspoređivala infuziju midazolama s infuzijom diazepama u kontroli eklampsije kod 11 pacijentica. Studija je pokazala da su oboje, midazolam i diazepam jednako djelotvorni u kontroli konvulzija. Međutim, u slučaju korištenja midazolama, bilo je manje kardio-respiratornih problema (pacijentice i novorođenčad) te je uočen značajno brži oporavak (Maroof i sur., 1998).

Dojenje

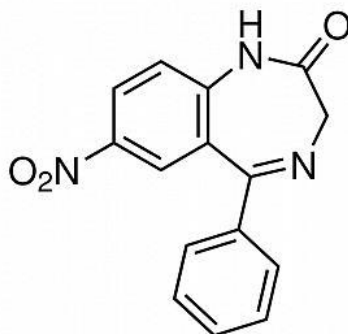
12 dojilja u rodilištu dobilo je ukupno 30 doza midazolama od 15 mg za spavanje u prvih 5 dana nakon poroda. U 11 njih, količina midazolama u mlijeku 7 sati nakon doze nije bila mjerljiva ($< 3 \mu\text{g/l}$). Jedna je majka slučajno uzela i drugu tabletu (30 mg ukupno) te nakon 7 sati imala količinu od $9 \mu\text{g/l}$ lijeka u mlijeku. No, ni u jednom slučaju nije došlo do akumulacije lijeka uslijed opetovanih doza za spavanje. Uz njih, u istraživanje su uzete još dvije žene (2 do 3 mjeseca nakon porođaja) čije je mlijeko uzorkovano svakih sat vremena nakon uzete oralne doze od 15 mg. Pik lijeka i metabolita je u mlijeku uočen nakon 1 i 2 sata nakon uzimanja u iznosu od $13 \mu\text{g/l}$, a prosječna količina tokom 7 sati je bila $6.7 \mu\text{g/l}$. Isključivo dojeno dijete će 7 sati nakon doze primiti oko $0.33 \mu\text{g}$ lijeka i $0.34 \mu\text{g}$ njegovih metabolita na 100 ml mlijeka. Dakle, u grupi dojilja koje su uzimale 15 mg midazolama za spavanje koncentracija lijeka u mlijeku nije bila mjerljiva nakon prve noći ni nakon pete noći.

Dodatno istraživanje kod dvije majke pokazalo je da midazolam i njegov hidroksi-metabolit, 4 sata nakon doze, brzo nestaju iz mlijeka do nemjerljivih koncentracija. Srednji M/P omjer za midazolam je iznosio 0.15 za 6 parova uzoraka. Zaključak je da ako se dijete doji 4 i više sati nakon uzete doze, neće biti izloženo midazolamu (Matheson i sur., 1990). U slučaju 5 žena (6-15 tjedana nakon porođaja) koje su primile dozu od 2 mg midazolama iv. prije opće anestezije, uzimani su uzorci mlijeka između 5 i 24 sata nakon injekcije. Autori su procijenili da bi dojenče primilo oko 0.016 µg/kg 24 sata nakon doze. To odgovara 0.06% majčine doze (prilagođena po težini). Hidroksimidazolam nije mjereno. Treba napomenuti da je količina mlijeka nakon kirurškog zahvata bila manja od polovice normalne količine mlijeka dojilja. Autori su zaključili da će ova količina midazolama vrlo teško naštetiti zdravom djetetu. Dojenčad majki koje ne idu na operaciju će vjerojatno primiti veću dozu putem mlijeka no vjerojatno ne toliko da bi moglo naštetiti (Avram i sur., Nitsun i sur., 2006).

Utjecaj na dojenče: u telefonski praćenoj studiji, 124 dojilja uzimalo je benzodiazepine. Od njih je 19 uzelo midazolam (vjerojatno oralno). Nijedna nije prijavila sedaciju kod dojenčeta (Kelly i sur., 2012).

Malo je vjerojatno da će male količine midazolama izlučene u mlijeku izazvati posljedice kod dojenčeta. U nekim slučajevima je preporuka da se pričekava barem 4 sata prije nastavka dojenja (e.g. nakon iv. primljene doze prije endoskopije) (Shergill i sur., 2012). Ipak, kod majki dojenčadi starih preko 2 mjeseca, nepotrebno je odgađanje dojenja ili odbacivanje mlijeka nakon jedne doze lijeka. Majka može odmah nastaviti dojiti čim se dovoljno oporavi od opće anestezije (Lee i Rubin, 1993).

4.8. NITRAZEPAM (ATK oznaka: N05CD02)



Slika 14. Struktura nitrazepama (<https://drugs-forum.com/photopost/data/533/Nitrazepamstructure.jpg>)

U Hrvatskoj dostupan kao: Cerson tablete od 5 mg.

Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija je brza, prosječna bioraspoloživost je oko 80%, a vršne se koncentracije postižu nakon 2 sata. 85-90% nitrazepama veže se na proteine plazme. Stanje dinamičke ravnoteže se postiže nakon 5 dana. Nitrazepam se metabolizira u jetri procesom acetilacije i nitro-redukcije i izlučuje se putem bubrega kao inaktivni metabolit. Poluvrijeme eliminacije je 24 sata. U mlađih osoba volumen distribucije iznosi 2 l/kg, dok je u starijih veći, a poluvrijeme eliminacije naraste na 40 sati. Jasna korelacija između razine lijeka u krvi i njegovih kliničkih učinaka nije utvrđena. Nitrazepam prolazi kroz placentu i izlučuje se u mlijeku majke.

Trudnoća

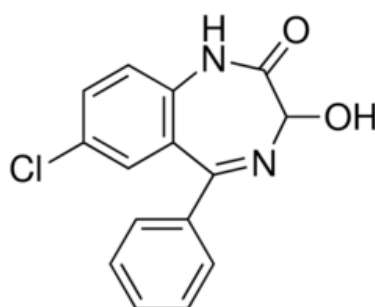
Od 1044 trudnih žena koje su pokušale samoubojstvo, 107 (10,3%) je koristilo velike doze nitrazepama, samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima. 43 je rodilo djecu koja su u ovom ispitivanju uzeta u razmatranje. Srednja korištena doza nitrazepama je bila 204 mg. Od 43 izložene djece, kod 13 su uočene kongenitalne abnormalnosti, dok je od 29 članova kontrolne skupine, istih bilo troje. Većina malformacija izložene djece je bila blaga i deformacijskog tipa. Ispitivanjem je zaključeno da velike doze nitrazepama (namijenjene samoubojstvu) u trudnoći rezultiraju visokom učestalosti kongenitalnih malformacija. Mogući uzrok je u poremećenom metabolizmu proteina (Gidai i sur., 2010). Provedeno je istraživanje parova bazirano na populaciji u kojem je istraživana povezanost korištenja nitrazepama, medazepama, tofisopama, alprazolama i klonazepama tijekom trudnoće i pojavnost različitih kongenitalnih malformacija. Od 22.865 trudnih žena koje su imale potomke s urođenim malformacijama, 57 je koristilo benzodiazepine. U zaključku je navedeno kako uporaba pet navedenih benzodiazepina tijekom trudnoće ne povećava teratogeni rizik za fetus kod ljudi, no količina informacija za različite vrste kongenitalnih malformacija je ograničena (Eros i sur., 2002).

Dojenje

U randomiziranoj studiji sudjelovale su 22 dojilje u rodilištu. Mjerena je ostatna koncentracija nitrazepama (5 mg p.o.) i midazolama (15 mg p.o.) u ranom mlijeku i plazmi, 7 sati nakon uzimanja lijeka u trajanju od drugog do šestog dana nakon porođaja. Koncentracije nitrazepama u mlijeku su značajno rasle od prvog do petog jutra. Srednji M/P omjer je 7 sati

nakon uzimanja iznosio 0.27 za 32 para uzoraka te u razdoblju od prvog do petog dana nije varirao. Izračunato je da prosječna količina nitrazepama koju dijete ujutro primi dojenjem, raste od 1 do 1.5 µg/100 ml mlijeka od prvog do petog dana. Istraživanjem se zaključilo da je uporaba nitrazepama u razdoblju od nekoliko dana u rodilištu sigurna. Međutim, moguće dugoročne posljedice još treba istražiti (Matheson i sur., 1990).

4.9. OKSAZEPAM (ATK oznaka: N05BA04)



Slika 15. Struktura oksazepama (http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/structure8/060/mfcd00057903.eps/_jcr_content/renditions/mfcd00057903-medium.png)

U Hrvatskoj dostupan kao: Oksazepam Belupo (tablete od 10, 15 i 30 mg), Praxiten tablete od 15 mg.

Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija je dobra, bioraspoloživost iznosi od 65 do 85%. Vršne koncentracije postižu se nakon 3 sata i iznose 450 ng/ml. Uravnotežena koncentracija se postiže nakon 2 dana. 90% oksazepama se veže na proteine plazme. Poluvrijeme eliminacije je oko 10 sati. Vd je 1 l/kg. Oksazepam prolazi placentarnu barijeru. Učinkovite koncentracije održavaju se u mlijeku. Biotransformacija se događa u jetri vezanjem na glukuronsku kiselinu. Urinom se izlučuje u obliku metabolita, a samo 2% nepromijenjen. Fecesom se izlučuje samo mala količina oksazepama.

Trudnoća

Pojedinačne studije o oksazepamu nisu nađene. Spominje se u nekim studijama u kojima je proučavana cijela grupa benzodiazepina. Više podataka u 4.10.

Dojenje

Dojilji (7 mjeseci nakon porođaja) je propisano 10 mg oksazepam tri puta dnevno. Mlijeko je skupljano dva puta dnevno, ujutro i navečer. Nakon prvog dana koncentracije u mlijeku oscilirale su između 24 i 30 µg/l. Poluvijek nakon zadnje doze je bio oko 12 sati. Nakon navedene doze, isključivo dojeno dijete bi primilo 4 µg oksazepam dnevno ili 0.7% majčine doze (prilagođene po težini) (Wretlind, 1987).

Utjecaj na dojenče: Dojilja s dijagnosticiranom depresijom liječena je oksazepamom, a njeno je dojenče navodno bilo sedirano. Nažalost doza oksazepam, dob djeteta ni opseg podojenog mlijeka nisu poznati (Kemp i sur., 1985). U telefonski praćenoj studiji u kojoj su sudjelovale 124 majke i uzimale benzodiazepine, dvije su uzimale oksazepam. Nisu prijavile sedaciju (Kelly i sur., 2012).

Oksazepam je kratkodjelujući metabolit diazepam koji postiže niske koncentracije u mlijeku.

4.10. REZULTATI ISTRAŽIVANJA ZA SKUPINU BENZODIAZEPINA I NJIHOVU UPOTREBU U TRUDNOĆI I DOJENJU

U razdoblju od 1988. do 1996., 756 žena se javilo izraelskom TIS-u (Teratogen Information Service) zbog zabrinutosti o uporabi benzodiazepina u trudnoći. Od 599 žena koje su zvale tijekom trudnoće, postoje informacije o ishodima 460 trudnoća. Većina žena je koristila alprazolam (149 trudnica), lorazepam (112), oksazepam (89) i diazepam (89), a nekoliko ih je koristilo više njih odjednom. 30% ih je uzimalo tijekom cijele trudnoće, 68% u prvom tromjesečju, a 2% u drugom i trećem tromjesečju. Učestalost urođenih deformacija između djece izložene benzodiazepinima i djece iz kontrolnih trudnoća se nije razlikovala. Međutim uočena je veća učestalost spontanijih i induciranih pobačaja što može biti rezultat niže gestacijske dobi u vrijeme savjetovanja i samog savjetovanja. Nije poznato mogu li benzodiazepini biti odgovorni za razvojne i bihevioralne probleme. Moguće ih je pratiti samo tijekom daljnjeg razvoja. Ovi se lijekovi često povezuju s povećanim rizikom od rascjepa lica, kao što su rascjep usne ili nepca. U tom se smislu najviše spominje uporaba diazepam u prvom tromjesečju. U ovom istraživanju nije uočen slučaj facijalnog cijepanja. Nadalje, treba napomenuti da su uočena samo dva slučaja sa simptomima ustezanja. U jednom su uzete velike doze benzodiazepina (nije definirano kojeg) zbog suicidalnih namjera, a u drugom je slučaju majka bila ovisnica i o heroinu (Ornoy i sur., 1998). Cilj meta analize iz 1998. godine

bio je odrediti povećava li se rizik od značajnih deformacija, rascijepa usne ili nepca, nakon izloženosti benzodiazepinima u prvom tromjesečju. Obuhvaćene su studije od 1966. do 1998. Grupa podataka iz kohortnih istraživanja nije pokazala povezanost benzodiazepina i rizika od razvitka deformacija ili oralnih rascijepa. Ipak, podaci iz raspoloživih istraživanja parova pokazali su mali ali značajni povećani rizik od oralnog rascijepa. Potrebno je razmotriti još istraživanja parova, a posebno zato što raspoložive studije nisu homogene. Čak i kada bi "najgori scenarij" bio pretpostavljen, benzodiazepine ne bi bilo moguće svrstati u kategoriju najvećih humanih teratogena (Dolovich i sur., 1998). U studiji u kojoj je praćeno 80 trudnoća bilo je propisano više od deset recepata za neki od benzodiazepina u trudnoći. Od 64 rođene djece, šest je imalo urođene deformacije, no zbog istovremene velike izloženosti drugim lijekovima i etanolu neodgovorno je tvrditi da su benzodiazepini uzrok (Bergman i sur., 1992). Većina velikih studija nije dokazala teratogenost benzodiazepina. Nije uočen porast orofacijalnih rascijepa, ali je uočen kod atrezije probavnog sustava (povezanost lorazepamom i analne atrezije) i pilorične stenozе (pri korištenju alprazolama i diazepamom, no to još treba potvrditi jer nema zapažanja u drugim studijama). Analiziran je veliki broj djece izložene gotovo svim predstavnicima ove grupe anksioitika u većem ili manjem broju tijekom cijele trudnoće. Najzastupljeniji su bili oksazepam, alprazolam i diazepam. Uočen je gotovo dvostruki rizik od kardiovaskularnih defekata kod uporabe alprazolama. Nadalje, uporaba benzodiazepina u kasnijem stadiju trudnoće povezana je s neonatalnim morbiditetom, prijevremenim porodom, niskom porođajnom težinom, niskim Apgar indeksom te rizikom od respiratornih poteškoća (Källén i sur., 2013). Međutim, najčešće se spominju simptomi ustezanja, "sindrom mlohavog djeteta" (engl. *floppy infant sindrom*) te oskudna novorođenačka prilagodba (PNA, engl. *Poor Neonatal Adaptation*). Potonja dva se mogu stapati jedan u drugi. Čimbenici koji mogu utjecati na razvoj simptoma kod novorođenčeta su: farmakokinetičke osobine benzodiazepina, količina lijeka koja prijeđe posteljicu, vrijeme trajanja izloženosti djeteta lijeku, doza, kada je dijete zadnji put bilo izloženo te metabolizam i izlučivanje lijeka kod novorođenčeta. Visoke doze i dugo poluvrijeme eliminacije mogu dovesti do zadržavanja lijeka i povećati rizik od nastanka sindroma. S druge strane, rizik od simptoma ustezanja je veći kod onih kraćeg poluvremena eliminacije. Simptomi sindroma mlohavog djeteta razvijaju se odmah nakon rođenja i mogu trajati nekoliko sati ili dana. Simptomi PNA se pak razvijaju nekoliko sati nakon rođenja, a mogu trajati mjesecima. Oni su najčešće blaži, poput problema sa spavanjem, a rijetko se razvijaju oni teži poput konvulzija. Ako se ne jave u roku od 48 sati od rođenja, malo je vjerojatno da će se ispoljiti. Iako će većina ovih učinaka zahtijevati povećanu brigu za novorođenče, u većini će slučajeva ti

simptomi nestati kroz navedeni period. Treba napomenuti da postoji mogućnost da ti učinci uzrokuju povećani rizik od razvojnih poteškoća, posebno neuropsihijatrijske prirode. Ipak, po tom pitanju još uvijek nema dovoljno podataka (Källén i sur., 2013; Kieviet i sur., 2013). Ranijim pretraživanjem literature s ciljem pregleda i sažimanja podataka o uporabi ovih lijekova u trudnoći i dojenju, došlo se do zaključka da će se korištenjem benzodiazepina s utvrđenim podacima o sigurnosti primjene, najniže djelotvorne doze, najkraćeg mogućeg vremena, izbjegavajući upotrebu u prvom tromjesečju i istodobno korištenje više lijekova, minimalizirati rizik za bilo kakve toksične učinke tih lijekova na dijete (Uzun i sur., 2010). 2001. godine Einarson i suradnici objavili su do tada jedini rad o posljedicama naglog prekida uporabe psihotropnih lijekova (antidepresiva i benzodiazepina) u trudnoći zbog straha od teratogenog rizika i o učinku savjetovanja kroz tzv. Motherisk Program. Sa ženama uključenim u studiju obavljen je razgovor, savjetovanje te su ispunile upitnike mjesec dana nakon prvog razgovora i nakon rođenja djeteta. Od 36 žena uključenih u studiju, 34 je naglo prekinulo terapiju zbog straha da ne naškode fetusu (28 zbog savjeta liječnika). 26 je prijavilo štetne fizičke i psihološke posljedice toga. Neke samo psihološke, a 11 je prijavilo suicidalne namjere (4 je hospitalizirano). Nakon savjetovanja, 22 od 36 žena je nastavilo terapiju, a 4 je tvrdilo kako ju više ne treba. Bila su dva spontana i jedan namjerni pobačaj. Rođeno je 35 zdrave djece (2 para blizanaca), bez manjih ili većih deformacija. 14 od 21 žena je dojilo za vrijeme terapije, a nikakvi neželjeni učinci na djeci nisu uočeni. Studija iznosi podatke o štetnosti naglog prekida terapije zbog popularizirane sintagme o tome kako trudna žena ne treba uzimati nikakve lijekove. Također se otkriva učinkovitost savjetovanja kroz Motherisk Program nakon kojeg majke, informirane i sigurne mogu nastaviti s terapijom bez straha za dijete. Liječnici trebaju trudnicama s psihičkim poremećajima osigurati dovoljno podataka temeljenih na dokazima koji potvrđuju korist uzimanja ovih lijekova u odnosu na nedokazane štetne učinke na fetus.

U radu pod nazivom "Rizik i korist uporabe lijeka u trudnoći" objavljenom 2005. godine raspravlja se o tri problema vezana za procjenu humanog teratogenog rizika lijekova. Jedan od njih je niska znanstvena kvaliteta prethodnih humanih teratogenih studija. Prvo tromjesečje se smatralo kritičnim periodom za nastanak mnogih kongenitalnih malformacija. Ta pretpostavka je zastarjela i nije znanstvena. Razdoblje trudnoće se računa od prvog dana zadnje menstruacije. Dakle, "trudna žena" nije trudna prva dva tjedna trudnoće. Treći tjedan odgovara predimplantacijskom periodu kada zigota dospijeva iz vanjskog dijela jajovoda u maternicu. Četvrti tjedan obuhvaća implantaciju blastociste. Međutim, zigota i blastocista

tokom tog perioda provode kontinuiranu mitozu stvarajući totipotentne matične stanice. Ozbiljna šteta može uzrokovati njihovu smrt, ali nakon ograničene štete mogu se potpuno oporaviti (tzv. efekt "sve ili ništa"). Prema tome, teratogeni učinak nije vjerojatan tijekom prvog mjeseca jer diferencija specifičnih stanica, organa i dijelova tijela počinje 29. dana trudnoće (15. postkonceptijskog dana). 29. dan trudnoće se poklapa sa prvim danom izostanka menstrualnog krvarenja kada žena može pretpostaviti trudnoću. Glavno razdoblje formiranja organa traje od 29. do 70. dana trudnoće, stoga je koncept prvog tromjesečja ozbiljna metodološka pogreška. Tek drugi i treći mjesec predstavljaju kritično razdoblje za nastanak većine glavnih urođenih malformacija. Optimalni pristup je razmatranje specifičnog kritičnog perioda za svaku kongenitalnu malformaciju posebno. Nepotrebno je razmatrati cijelu grupu urođenih malformacija zbog različitih etioloških pozadina svake. Treba se usredotočiti na specifične. Nadalje, važnost različitih kemijskih struktura, putova primjene i razloga za liječenje nije razmatrana pri ocjeni teratogenog rizika. Isto je tako važno u obzir uzeti i faktor sklonosti prisjećanju kod majki djece rođenih s malformacijama. Druga dva racionalno izložena problema su pretjerivanje kada je u pitanju teratogeni rizik lijekova, a podcjenjivanje dobrobiti lijekova u trudnoći. U općenitim zaključcima studije navedeno je da treba izbjegavati teratogene lijekove u stanjima koja nisu opasna po život (e.g. akne, psorijaza), nužno je u trudnoći teratogeni lijek zamijeniti neteratogenim ako je moguće i nije opasno za trudnicu (e.g. zamjena varfarina heparinom). Nadalje, u slučajevima gdje su majke teško oboljele (e.g. karcinom, epilepsija) trebat će nastaviti liječenje i teratogenim lijekovima ako prestanak znači pogoršanje bolesti i ako se majka složi s time. Teratogeni lijekovi ne mogu uzrokovati kongenitalne malformacije tijekom prvog mjeseca ni generalno nakon trećeg mjeseca trudnoće. Međutim, u drugom je dijelu trudnoće potrebno uzeti u obzir fetotoksični učinak nekih lijekova. Najnovijim učinkovitim ultrazvučnim pregledima moguće je otkriti glavne fetalne nedostatke oko 18. i 20. tjedna trudnoće. Tako postoji šansa da se procijeni rizik nakon slučajnog ili namjernog izlaganja lijeku. Značajna je činjenica da uporaba neteratogenih lijekova može prevenirati teratogeni učinak majčine bolesti (e.g. dijabetes, akutne infekcije), a prema Stručnom povjerenstvu Svjetske zdravstvene organizacije, perikonceptijska primjena vitaminskih suplemenata koji zadrže folnu kiselinu može prevenirati jednu trećinu glavnih urođenih malformacija (Bánhidý i sur., 2005).

Časopis *Canadian Family Physician Journal* redovito objavljuje "Motherisk Update" članke koji obrađuju uvijek aktualna pitanja vezana za razdoblje trudnoće i dojenja koje priprema Motherisk tim u Bolnici za bolesnu djecu u Torontu. U ožujku 2015. objavljen je članak koji

se bavi pitanjem uporabe sedirajućih lijekova tijekom dojenja i hoće li oni uzrokovati depresiju SŽS u dojenčeta. Kao jedna od skupina obrađeni su i benzodiazepini. U članku je navedeno kako je studija provedena 2012. godine (Kelly i sur.) pokazala da u 98.4% dojenčadi izloženoj benzodiazepinima, nisu uočeni znakovi depresije SŽS (e.g. pospanost, teško buđenje radi dojenja, svojevrsna mlitavost itd.). Rezultati su bili slični kontrolnoj grupi izloženoj paracetamolu. Majke koje su sedaciju prijavile koristile su više depresora SŽS odjednom. Autori članka su zaključili da je uporaba benzodiazepina kompatibilna s dojenjem i da se rizik od štetnih učinaka kod majke i kod dojenčeta, može smanjiti ograničavanjem broja depresora SŽS koje majka koristi. Dr. Gideon Koren, kanadski pedijatar, klinički farmakolog i toksikolog je voditelj Motherisk programa i jedan od autora ovog "Motherisk Update" članka (Chow i Koren, 2015).

5. ZAKLJUČAK

Opće preporuke o uporabi lijekova u trudnoći zdravstvene stručnjake, trudnice i dojilje dovode u nezavidan položaj. Bez obzira na brojna istraživanja i iskustva, ovo je tema gdje se briše granica objektivnog i subjektivnog. Žene reproduktivne dobi trebale bi koristiti lijekove većinom dokazane sigurnosti, pogotovo za indikacije koje nisu po život opasne. Procjena koristi i rizika uporabe nekog lijeka u trudnoći i pri dojenju neizostavan je korak od neprocjenjive važnosti pri kojem u obzir treba uzeti brojne čimbenike, bilo da se radi o kroničnoj terapiji ili pak akutnoj intervenciji. Česta uporaba benzodiazepina i njihovo nerijetko propisivanje u trudnoći objašnjavaju aktualnost ove teme. Iako brojne studije dokazuju sigurnost uporabe benzodiazepina u trudnoći i dojenju, postoje i one koje ističu njihove nedostatke te ih na temelju manjeg broja problematičnih slučajeva "stavljaju pod upitnik". S ciljem minimalizacije rizika za bilo kakve toksične učinke ovih lijekova na dijete, potrebno je uz opravdanu indikaciju propisati lijek za koji postoji najviše utvrđenih podataka o sigurnosti primjene, najniže djelotvorne doze, najkraći mogući period. Nadalje, uporabu u prvom dijelu trudnoće te uporabu više lijekova odjednom trebalo bi izbjegavati ako je moguće. Kako bi potvrdili svoje odluke, obveza je liječnika trudnicama i dojiljama osigurati dovoljno podataka temeljenih na dokazima koji potvrđuju korist uzimanja izabrane terapije u odnosu na nedokazane štetne učinke na fetus, u slučaju da tako doista i jest. Suradnja dvije strane je važna, pa će tako u nekim slučajevima možda biti potrebno u većoj mjeri kontrolirati trudnoću ili pak pratiti dojeno dijete. Znanje, iskustvo i neprestano informiranje u smislu najnovijih znanstvenih spoznaja, stvorit će povjerenje između liječnika/farmaceuta i pacijentice te omogućiti sretan završetak trudnoće i uspješan razvoj djeteta.

6. LITERATURA

Acetilsalicilna kiselina, Andol 300 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR). <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-185.pdf>, pristupljeno: 27.3.2015.

Alprazolam – struktura, slika, <http://3.imimg.com/data3/YN/PR/HELLOTD-6717387/xanax-500x500.jpg>, pristupljeno: 31.5.2015.

Alprazolam, Helex 0.25 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-486.pdf>, pristupljeno: 25.4.2015.

Alprazolam, Misar SR 0.5 mg tablete s produljenim oslobađanjem. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-123_.pdf, pristupljeno: 25.4. 2015.

Anderson PO, McGuire GG. Neonatal alprazolam withdrawal -- possible effects of breast feeding. *DICP*, 1989, 23, 614.

Avram MJ, Nitsun M, Luong L, Raikoff K, Szokol J, Saleh H, Murphy G, Vender J. Midazolam elimination in human breast milk. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79, 549-557.

Ban L, West J, Gibson JE, Fiaschi L, Sokal R, Doyle P, Hubbard, Smeeth L, Tata LJ. First Trimester Exposure to Anxiolytic and Hypnotic Drugs and the Risks of Major Congenital Anomalies: A United Kingdom Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE*, 2014, 9, e100996.

Bánhidý F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and Benefit of Drug Use During Pregnancy. *Int J Med Sci*, 2005, 2, 100-106.

Barbarić M, Zubović V. Lijekovi u laktaciji. *Farm glas*, 2013, 9, 525-538.

Bergman U, Wiholm BE, Rosa F, Baum C, Faich GA, Wiholm, BE. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *The Lancet*, 1992, 340, 694-696.

Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. *Pediatrics*, 1999, 104, 11.

Bleakley S i Baldwin D. Anxiety disorders. U: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5. Izdanje. Walker R, Whittlesea C, urednici, Ujedinjeno Kraljevstvo, 2012, str. 454-464.

Borgatta L, Jenny RW, Gruss L. Clinical significance of methohexital, meperidine, and diazepam in breast milk. *J Clin Pharmacol*, 1997, 37, 186-192.

Bromazepam – struktura, slika, <http://www.lipomed.com/images/mediadir/images/BRO-104.jpg>, pristupljeno: 31.5.2015.

Bromazepam, Lexaurin 1.5 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-456.pdf>, pristupljeno: 25.4.2015.

Chaves RG, Lamounier JA, Cesar CC. Association between duration of breastfeeding and drug therapy. *Asian Pac J Trop Dis*, 2011, 1, 216-221.

Chow CK, Koren G. Sedating drugs and breastfeeding. *Can Fam Physician*, 2015, 61, 241-243.

Correia AM. Biotransformacija lijeka. U: *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. Izdanje. Katzung GB i sur., urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 58.

Czeizel AE, Erös E, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Short-Term Oral Diazepam Treatment during Pregnancy. *Clin Drug Invest*, 2003, 23, 451-462.

Davanzo R, Dal Bo S, Bua J et al. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr*, 2013, 39, 50.

Diazepam – struktura, slika, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/image.cfm?archiveid=27587&type=img&name=7733052d-177b-49da-949e-4d950bd2afeb-01.jpg>, pristupljeno: 31.5.2015.

Diazepam, Apaurin 10 mg/2 ml otopina za injekciju. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-170.pdf>, pristupljeno: 23.4.2015.

Diazepam, Diazepam Desitin 5 mg/2.5 ml, otopina za rektum. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-157.pdf>, pristupljeno: 23.4. 2015.

Diazepam, Normabel 2 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-309.pdf>, pristupljeno: 25.4.2015.

Dolovich LR, Addis A, Régis Vaillancourt JM, Barry Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Br Med J*, 1998, 317, 839-843.

Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci* 2002, 6, 44-48.

Erös E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002, 101, 147–154.

Flurazepam – struktura, slika, http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Flurazepam_Structural_Formulae_V.1.svg, pristupljeno: 31.5.2015.

Flurazepam, Fluzepam 15 mg tvrde kapsule. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-93.pdf>, pristupljeno: 25.4.2015.

Fokomelija, značenje riječi. Enciklopedijski rječnik humanog i veterinarskog medicinskog nazivlja. Padovan I, glavni urednik, Zagreb, HAZU, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2006, 496.

Froelich MA, Euliano TY, Caton D. Neonatal Effects of Maternal Analgesia and Sedation with Fentanyl and Midazolam. *Anesthesiology*, 2004, A1228.

Gida J, Ács N, Bánhidý F, Czeizel AE. No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring. *Toxicol Ind Health*, 2008, 24, 29-39.

Gidai J, Ács N, Bánhidý F, Czeizel AE. An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy. *Toxicol Ind Health*, 2008, 24, 53-60.

Gidai J, Ács N, Bánhidý F, Czeizel E. Congenital abnormalities in children of 43 pregnant women who attempted suicide with large doses of nitrazepam. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19, 175-182.

Globalni program za sigurnost primjene lijekova sada broji 100 zemalja svijeta. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR).

<http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=novosti&d=2010&id=441>, pristupljeno 31.3.2015.

Godet PF, Damato T, Dalery J, Robert E. Benzodiazepines in pregnancy: analysis of 187 exposed infants drawn from a population-based birth defects registry. *Reprod Toxicol*, 1995, 9, 585.

Građa zrele posteljice, slika, <http://biology-forums.com/index.php?action=gallery;sa=view;id=1263>, pristupljeno 28.3.2015.

Grdinić V, Grundler Bencarić A. Putovi primjene lijekova. U: Ljekarnička praksa: terapijske doze i primjena lijekova. Grdinić V, urednik, Zagreb, Hrvatska ljekarnička komora, 2013, str. 298-308.

Guyton CA, Hall EJ. Trudnoća i laktacija. U: Medicinska fiziologija. 11. Izdanje. Guyton CA, Hall EJ, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2006, str. 1027-1031.

Hartmann AM, Koch S, Jager-Roman E. Breast feeding, weight gain and behaviour in newborns of epileptic women. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1994, 142, 505-512.

Holford GHN. Farmakokinetika i farmakodinamika: Racionalno doziranje i vremenski slijed učinka lijeka. U: Temeljna i klinička farmakologija. 11. Izdanje. Katzung G B i sur., urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 37.

Ito S, Blajchman A, Stephenson M. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168, 1393-1399.

Jauniaux E, Jurkovic D, Lees C, Campbell S, Gulbis B. In-vivo study of diazepam transfer across the first trimester human placenta. *Hum Reprod*, 1996, 11, 889-892.

Johnson KA, Jones KL, Chambers CD, Dick L, Felix R. Pregnancy outcome in women exposed to non-Valium benzodiazepines. *Reprod Toxicol*, 1995, 9, 585.

Källén B, Borg N, Reis M. The Use of Central Nervous System Active Drugs During Pregnancy. *Pharmaceuticals*, 2013, 6, 1221-1286.

Kelly LE, Poon S, Madadi P, Koren G. Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. *J Pediatr*, 2012, 161, 448-451.

Kemp J, Ilett KF, Booth J, Hackett LP. Excretion of doxepin and N-desmethyldoxepin in human milk. *Br J Clin Pharmacol*, 1985, 20, 497-499.

Kieviet N, Dolman K, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn?. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9, 1257-1266.

Klonazepam – struktura, slika,

<http://vignette2.wikia.nocookie.net/lostpedia/images/e/e9/Clonazepam.jpg/revision/latest?cb=20080809164401>, pristupljeno: 31.5.2015.

Klonazepam, Rivotril 0.5 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-453.pdf>, pristupljeno: 25.4.2015.

Koren G uz potporu Kanadskog instituta za medicinska istraživanja. Posebnosti perinatalne i pedijatrijske farmakologije. U: Temeljna i klinička farmakologija. 11. Izdanje. Katzung G B i sur., urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 1025– 1035.

Lee JJ, Rubin AP. Breast feeding and anaesthesia. *Anaesthesia*, 1993, 48, 616-625.

Leppée M, Štimac D, Čulig J, Klepac-Pulanić T, Blajić I, Tučkar N, Ožić S, John V. Analiza korištenja lijekova kod trudnica i roditelja. 5. Hrvatski kongres ginekologa i opstetričara, Opatija, 2007.

Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res., Part A*, 2004, 70, 534 –536.

Lorazepam – struktura, slika, <http://biopsychiatry.com/lorazepam/lorazepam.jpg>, 31.5.2015.

Lorazepam, Lorsilan 1 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-10-02-442.pdf, pristupljeno: 25.4.2015.

Maroof M, Khan RM, Ahmed G. Midazolam infusion is an effective alternative to diazepam infusion in the management of eclampsia. *Anesthesiology*, 1998, 89, A1058.

Matheson I, Lunde PKM, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 30, 787-793.

Midazolam – struktura, slika, <http://4.bp.blogspot.com/-nfYm7BuD1Qk/UGJev5yQcgI/AAAAAAAAAGmk/0QblaDtCgSc/s1600/Midazolam.gif>, pristupljeno: 31.5.2015.

Midazolam, Dormicum 15 mg filmom obložene tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-109_.pdf, pristupljeno: 26.4.2015.

Midazolam, Dormicum 15 mg/3 ml otopina za injekciju. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-108_.pdf, pristupljeno: 26.4.2015.

Midazolam, Midazolam B. Braun 5 mg/ml otopina za injekciju / infuziju ili otopina za rektum. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-01-04.pdf>, pristupljeno: 26.4.2015.

Model makromolekularnog kompleksa GABA_A receptor-kloridni ionski kanal dostupno, slika, <http://www.pharmacology.us/Faculty/TijaJacob>, pristupljeno 12.4.2015.

Nitrazepam – struktura, slika, <https://drugs-forum.com/photopost/data/533/Nitrazepamstructure.jpg>, pristupljeno: 31.5.2015.

Nitrazepam, Cerson 5 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-296.pdf>, pristupljeno: 25.4.2015.

Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79, 549-557.

Nove mjere minimalizacije rizika primjene lijeka Roaccutane meke kapsule (izotretinoin). Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), <http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=novosti&d=2008&id=248>, pristupljeno 26.3.2015.

Oksazepam – struktura, slika, http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/structure8/060/mfcd00057903.eps/_jcr_content/renditions/mfcd00057903-medium.png, pristupljeno: 31.5.2015.

Oksazepam, Praxiten tablete 15 mg. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-354_.pdf, pristupljeno: 27.4.2015.

Oo CY, Kuhn RJ, Desai N et al. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 40, 231-236.

Opća struktura benzodiazepina, slika, <https://quizlet.com/20117045/chapter-12-benzodiazepines-flash-cards/>, pristupljeno 11.4.2015.

Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. *Reprod Toxicol*, 1998, 12, 511-515.

Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2007.-2012. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HR), http://www.halmed.hr/upl/publikacije/Potrosnja_lijekova_u_Hrvatskoj_2007-2012.pdf, pristupljeno: 15.12.2014.

Russell i sur. Drugs in pregnancy and lactation. U: Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5. Izdanje. Walker R, Whittlesea C, urednici, Ujedinjeno Kraljevstvo, 2012, str. 739-750.

Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76, 18-24.

Soussan C, Gouraud A, Portolan G et al. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 1361-1366.

Summerfield RJ, Nielsen MS. Excretion of lorazepam into breast milk. *Br J Anaesth*, 1985, 57, 1042-1043.

Trevor JA, Way LW. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: Temeljna i klinička farmakologija. 11. Izdanje. Katzung GB i sur., urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 371-385.

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>, pristupljeno: 15.12.2014.

Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*, 2010, 22, 90-93.

Veiby G, Bjork M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*, 2015.

Wesson DR, Camber S, Harkey M. Diazepam and desmethyldiazepam in breast milk. *J Psychoactive Drugs*, 1985, 17, 55-56.

Wesson DR, Camber S, Harkey M et al. Diazepam and desmethyldiazepam in breast milk. *J Psychoactive Drugs*, 1985, 17, 55-56.

Whitelaw AGL, Cummings AJ, McFadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br Med J (Clin Res Ed.)*, 1981, 282, 1106-1108.

Wretling M. Excretion of oxazepam in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*, 1987, 33, 209-210.

Zemishlany Z, McQueeney R, Gabriel SM, Davidson M. Neuroendocrine and monoaminergic responses to acute administration of alprazolam in normal subjects. *Neuropsychobiology*, 1990-1991, 23, 124-128.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Cilj ovog rada je proučiti potencijalni toksični učinak benzodiazepina na dijete ukoliko ih majka koristi u razdoblju trudnoće i dojenja. Benzodiazepini su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova i često upotrebljavani u trudnoći, a prema FDA klasifikaciji spadaju u kategorije "D" i "X" što pokreće brojna pitanja vezana za sigurnost njihove uporabe u tim razdobljima. Pri pregledu istraživanja u razmatranje su uzimana samo ona o kliničkim slučajevima. Trudnice su osjetljiva skupina pacijenata čije je tijelo zahvaćeno brojnim promjenama koje mogu utjecati na farmakokinetiku lijekova. Ključni čimbenici odgovorni za prolazak lijeka kroz placentu i njegov utjecaj na fetus su slijedeći: (1) fizikalno-kemijska svojstva lijeka; (2) stopa prolaska lijeka i količina koja dođe do fetusa; (3) vrijeme trajanja izloženosti lijeku; (4) značajke distribucije lijeka u fetalna tkiva; (5) stupanj razvoja posteljice i fetusa u vrijeme izloženosti lijeku i (6) učinak kombinacija lijekova. Brojne studije pokazuju sigurnost uporabe benzodiazepina u trudnoći, no manji broj slučajeva u kojima je uporaba ovih lijekova povezana s problemima kod djeteta izaziva sumnju i ponovno postavlja pitanje njihove kompatibilnosti s trudnoćom. Benzodiazepini prelaze u majčino mlijeko i mogu ostvariti učinak na dijete stoga se ne preporuča njihova uporaba. Ipak, istraživanja pokazuju da je uporaba tih lijekova kompatibilna s dojenjem i da se eventualne poteškoće mogu izbjeći pomnijim izborom lijeka, npr. kraćeg poluvremena eliminacije ili ograničavanjem broja depresora SŽS koje majka koristi. Potrebno je dakako pratiti dijete. Uporaba bilo kojeg lijeka u trudnoći i dojenju je dozvoljena ako korist za majku nadilazi rizik za dijete. Nekada za dijete može biti pogubnije neliječeno stanje majke nego korištenje lijeka. Znanje, iskustvo i neprestano informiranje u smislu najnovijih znanstvenih spoznaja, stvorit će povjerenje između liječnika/farmaceuta i pacijentice te omogućiti sretan završetak trudnoće i uspješan razvoj djeteta.

SUMMARY

The objective of this study was to examine potential toxic effects which benzodiazepines have on child, if used during pregnancy and breastfeeding. Benzodiazepines are one of the most frequently prescribed drug groups and often used during pregnancy. US Food and Drug Administration (FDA) classified them as "D" and "X" which brings up many questions pertaining to the safety of their usage in these periods. The literature overview encompassed exclusively a research on clinical cases. Pregnant women are considered to be a sensitive group of patients as their bodies undergo a number of changes that may affect the drug pharmacokinetics. Key factors responsible for the diffusion of a drug through the placenta and its impact on the fetus are following: (1) physical and chemical properties of a drug; (2) the passage rate of a drug and the amount which reaches the fetus; (3) duration of exposure to a drug; (4) characteristics of a drug distribution into fetal tissue; (5) development degree of both fetus and placenta at the time of exposure to a drug, and (6) the effect of drug combinations. Numerous studies indicate that the usage of benzodiazepines during pregnancy is safe; however, a number of cases where the adverse effects were noticed causes doubts and again raises the question of their compatibility with pregnancy. The usage of benzodiazepines during breastfeeding is also not recommended because it can affect the baby. Nevertheless, studies show compatibility between benzodiazepines and breastfeeding and that any difficulties can be avoided with a careful choice of drugs; for example, drugs with a short half-life or by limiting the number of CNS depressants used by mother. Of course it is necessary to monitor the child. The use of any drug during pregnancy and breastfeeding is permitted if the benefit for the mother outweighs the risks for the child. Sometimes the untreated condition of the mother can be more dangerous for the child than the exposure to a drug. Knowledge, experience and being up to date with the latest scientific findings will create trust between doctors/pharmacists and patients and provide a happy ending pregnancy and successful development of the child.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Samostalni kolegij Analitička toksikologija
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

UPORABA BENZODIAZEPINA U TRUDNOĆI I DOJENJU S NAGLASKOM NA TOKSIČNI UČINAK NA DIJETE

Tea Vojta

SAŽETAK

Cilj ovog rada je proučiti potencijalni toksični učinak benzodiazepina na dijete ukoliko ih majka koristi u razdoblju trudnoće i dojenja. Benzodiazepini su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova i često upotrebljavani u trudnoći, a prema FDA klasifikaciji spadaju u kategorije "D" i "X" što pokreće brojna pitanja vezana za sigurnost njihove uporabe u tim razdobljima. Pri pregledu istraživanja u razmatranje su uzimana samo ona o kliničkim slučajevima. Trudnice su osjetljiva skupina pacijenata čije je tijelo zahvaćeno brojnim promjenama koje mogu utjecati na farmakokinetiku lijekova. Ključni čimbenici odgovorni za prolazak lijeka kroz placentu i njegov utjecaj na fetus su slijedeći: (1) fizikalno-kemijska svojstva lijeka; (2) stopa prolaska lijeka i količina koja dođe do fetusa; (3) vrijeme trajanja izloženosti lijeku; (4) značajke distribucije lijeka u fetalna tkiva; (5) stupanj razvoja posteljice i fetusa u vrijeme izloženosti lijeku i (6) učinak kombinacija lijekova. Brojne studije pokazuju sigurnost uporabe benzodiazepina u trudnoći, no manji broj slučajeva u kojima je uporaba ovih lijekova povezana s problemima kod djeteta izaziva sumnju i ponovno postavlja pitanje njihove kompatibilnosti s trudnoćom. Benzodiazepini prelaze u majčino mlijeko i mogu ostvariti učinak na dijete stoga se ne preporuča njihova uporaba. Ipak, istraživanja pokazuju da je uporaba tih lijekova kompatibilna s dojenjem i da se eventualne poteškoće mogu izbjeći pomnijim izborom lijeka, npr. kraćeg poluvremena eliminacije ili ograničavanjem broja depresora SŽS koje majka koristi. Potrebno je dakako pratiti dijete. Uporaba bilo kojeg lijeka u trudnoći i dojenju je dozvoljena ako korist za majku nadilazi rizik za dijete. Nekada za dijete može biti pogubnije neliječeno stanje majke nego korištenje lijeka. Znanje, iskustvo i neprestano informiranje u smislu najnovijih znanstvenih spoznaja, stvorit će povjerenje između liječnika/farmaceuta i pacijentice te omogućiti sretan završetak trudnoće i uspješan razvoj djeteta.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 54 stranica, 15 grafičkih prikaza, 4 tablica i 86 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: trudnoća, laktacija, dojenje, teratogenost, urođene anomalije, anksioznost, sedacija, benzodiazepini, diazepam, alprazolam, bromazepam, flurazepam, klonazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oksazepam

Mentor: **Dr. sc. Irena Žuntar**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Irena Žuntar**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Suzana Inić, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Jasna Jablan, viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2015.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Independent course Analytical Toxicology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

USE OF BENZODIAZEPINES DURING PREGNANCY AND BREASTFEEDING WITH EMPHASIS ON TOXIC EFFECTS ON CHILD

Tea Vojta

SUMMARY

The objective of this study was to examine potential toxic effects which benzodiazepines have on child, if used during pregnancy and breastfeeding. Benzodiazepines are one of the most frequently prescribed drug groups and often used during pregnancy. FDA classified them as "D" and "X" which brings up many questions pertaining to the safety of their usage in these periods. The literature overview encompassed exclusively a research on clinical cases. Pregnant women are considered to be a sensitive group of patients as their bodies undergo a number of changes that may affect the drug pharmacokinetics. Key factors responsible for the diffusion of a drug through the placenta and its impact on the fetus are following: physical and chemical properties of a drug, the passage rate of a drug and the amount which reaches the fetus, duration of exposure to a drug, characteristics of a drug distribution into fetal tissue, development degree of both fetus and placenta at the time of exposure to a drug, and the effect of drug combinations. Numerous studies indicate that the usage of benzodiazepines during pregnancy is safe; however, a number of cases where the adverse effects were noticed causes doubts and again raises the question of their compatibility with pregnancy. Their usage during breastfeeding is also not recommended because it can affect the baby. Nevertheless, studies show compatibility between benzodiazepines and breastfeeding and that any difficulties can be avoided with a careful choice of drugs; for example, drugs with a short half-life or by limiting the number of CNS depressants used by mother. Of course it is necessary to monitor the child. The use of any drug during pregnancy and breastfeeding is permitted if the benefit for the mother outweighs the risks for the child. Sometimes the untreated condition of the mother can be more dangerous for the child than the exposure to a drug. Knowledge, experience and being up to date with the latest scientific findings will create trust between doctors/pharmacists and patients and provide a happy ending pregnancy and successful development of the child.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 54 pages, 15 figures, 4 tables and 86 references. Original is in Croatian language.

Keywords: pregnancy, lactation, breastfeeding, teratogenicity, congenital abnormalities, anxiety, sedation, benzodiazepines, diazepam, alprazolam, bromazepam, flurazepam, clonazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam

Mentor: **Irena Žuntar, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Irena Žuntar, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Suzana Inić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jasna Jablan, Ph.D. Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2015.

